

明 細 書

疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法、疾患危険度判定方法及び判定用アレイ

技術分野

[0001] 本発明は、疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法に関する。また本発明は、かかる方法によって決定された遺伝子多型を用いて、個々の被験者について疾患危険度を判定する方法に関する。より詳しくは各種の疾患の予防、治療および診断に利用できる疾患危険度判定方法、それを実効するために使用できる疾患危険度判定装置および疾患危険度判定プログラムに関する。

[0002] さらに本発明は、上記疾患として糖尿病に起因して生じる動脈硬化性疾患に関する疾患危険度の判定に使用できる、疾患危険度判定用アレイ、疾患危険度判定方法、遺伝子マーカー、及び分析キットに関する。

背景技術

[0003] 動脈硬化性疾患(虚血性心疾患)の発症には、高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、喫煙などの環境要件が、危険因子として関係することが知られているが、家族歴もまた、危険因子の一つである。近年の分子生物学的手法の発展により、動脈硬化に関係する遺伝子上に存在する種々の遺伝子多型が明らかになっており、疾病への関与が研究されている。

[0004] このような動脈硬化性疾患を始めとして、各種の疾患について、被験者が有する個々の疾患に関与する遺伝子多型の遺伝子型等の情報に基づいて、当該被験者の疾患のなりやすさや進行しやすさ等のいわゆる「疾患危険度」が判定できれば、疾患の発症を予防したり進行を抑えるための事前対策が可能となる。すなわち、その疾患危険度の高いと判定された被験対象は、早期に日常から疾病の予防に心がけることができる。また、疾患の発症の可能性や発症後の進行度なども予測することができ、被験者に応じてよりきめ細かい診断や治療が可能となる。

[0005] しかし、動脈硬化疾患を始めとする各種の疾患に関して、これまで報告してきたSNPを含む遺伝子多型の臨床関連研究においては、単一の遺伝子多型を調べて、

該遺伝子多型について一の遺伝子型の集団と、他の遺伝子型の集団とにおいて、それぞれ患者と健常者との割合を調べることにより、疾患になりやすさのオッズ比を算出している(非特許文献1)。このような調査方法では、ほとんどの多型は有意差がなく、遺伝子多型から疾患のなりやすさや進行しやすさ等の疾患危険度を予測することはできなかった。

[0006] ましてや、検査を受ければ、そのうちの多くの被験者について高い確率で疾患危険度(疾患のなりやすさや進行しやすさ)を予測することができるような方法は全く存在しなかった。

[0007] なお、出願人は、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正の関連性を有する複数の遺伝子多型を組み合わせて動脈硬化性疾患を判定する方法に関して、2003年4月14日付けで国際出願(PCT/IB03/01368)を行っている。その国際出願の国際調査で挙げられた文献(非特許文献2~6)はいずれも頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正の関連性を有する遺伝子多型に言及するものにすぎず、疾患危険度の判定に「正の関連性」とは逆の「負の関連性」を有する遺伝子多型を用いるという発想は全く記載されていない。

非特許文献1: Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, Takatsu F, Ishihara H, Hirayama H, Sone T, Tanaka M, Yokota M. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. N Engl J Med. 2002; 347(24): 1916-23

非特許文献2: Rauramaa R, et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 Dec, vol.20, no.12, p.2657-2662

非特許文献3: Chapman CM, et al., Arteriosclerosis. 2001 Nov, vol.159, no.1, p.209-217

非特許文献4: McQuillan BM, et al., Circulation. 1999 May 11, vol.99, no.18, p.2383-2388

非特許文献5: Terry JG, et al., Stroke. 1996 Oct. vol.27, no.10, p.1755-1759

非特許文献6: Castellano M, et al, Circulation. 1995 Jun 1, vol.91, no.11, p.2721-2724)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、疾患のなりやすさや進行しやすさ等の疾患危険度の判定に関する従来の問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。

[0009] すなわち、第1に本発明は、各種の疾患について固有の疾患危険度判定用遺伝子多型を決定する方法を提供することを目的とする。また第2に本発明は、各種の疾患について、発症しやすさや進行しやすさ等が判定できて、疾患の予防および治療に利用できる疾患危険度判定方法、それに使用できる疾患危険度判定装置および動脈硬化性疾患危険度判定プログラム等を提供することを目的とする。さらに第3に本発明は、疾患の中でも特に糖尿病に起因して発症する動脈硬化性疾患について、疾患危険度判定用アレイ、疾患危険度判定方法、遺伝子マーカー、並びに疾患固有の遺伝子多型及び遺伝子多型セットを検出するための分析キットを提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、糖尿病患者を対象として、遺伝子多型と、動脈硬化性疾患の判定指標である頸動脈内膜中膜複合体肥度との関係を定量的に解析していたところ、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と負の関連性(抵抗性)を有する遺伝子多型が存在することを見いたし、それらの遺伝子多型の2以上の組み合わせ(遺伝子多型セット)により、被験者について動脈硬化性疾患のかかりにくさ(発症しにくさ)が説明できることを確認した。更に、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性(感受性)を有する遺伝子多型または遺伝子多型セットと前記負の関連性(抵抗性)を有する遺伝子多型セットを組合せて、動脈硬化性疾患との関連を検討した場合には、正の関連性(感受性)を有する遺伝子多型または遺伝子多型セットだけから判定するよりも、動脈硬化性疾患の疾患危険度がより高精度に判定できることを見出した。

[0011] 本発明者にかかる知見に基づいて、更に検討を進めていたところ、疾患危険度の判定において、動脈硬化性疾患だけでなく多くの疾患について、疾患感受性遺伝子多型(または遺伝子多型セット)と疾患抵抗性遺伝子多型(または遺伝子多型セット)の両方を組み合わせることにより、より精度の高い結果が得られることを確認した。また、本発明者は、上記研究において動脈硬化性疾患について用いた疾患感受性遺

伝子多型(または遺伝子多型セット)と抵抗性遺伝子多型(または遺伝子多型セット)の決定方法が、他の疾患についても同様に適用できることを確信し、各種疾患に固有の遺伝子多型(感受性遺伝子多型、抵抗性遺伝子多型)の決定方法を確立した。

[0012] 本発明は、本発明者らの前記知見に基づくものであり、前記課題を解決するための手段は以下のとおりである。

[0013] (1) 予め指定された複数の遺伝子多型の中から、遺伝子型を指定して所定数の遺伝子多型を抜き出し、遺伝子多型セットとする第1ステップと、

疾患の指標、及び遺伝子型を有する遺伝子多型を対応させて要素とした集合を用いて、前記遺伝子多型セットに関して、前記疾患の指標との関連性、及び該関連性の統計的有意性を計算する第2ステップと、

計算された前記関連性が、負の関連性であり且つ有意である場合に、前記遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を疾患危険度判定用遺伝子多型として採用する第3ステップとを含む疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法。

[0014] (2) 図1～9のいずれか一つの図に記載する負(抵抗性)の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するか、または図38～43のいずれか一つの図に記載する負(抵抗性)の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する、動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ、または図56～58のいずれか一つの図に記載する負(抵抗性)の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する、心筋梗塞危険度判定用アレイ。

[0015] (3) (b) 被験試料について検出された遺伝子多型を、疾患判定指標と負の関連性を有する遺伝子多型又は負の関連性を有する遺伝子多型セットと照合する工程、を有するか、

さらに上記工程に加えて、

更に、

(b') 疾患判定指標と正の関連性を有する遺伝子多型又は正の関連性を有する遺伝子多型セットと照合する工程、及び

(c) (b')の結果から、検出した遺伝子多型のセットについて、負の関連性と正の関連性とを対比してその偏度を算出する工程
を有する疾患危険度の判定方法。

[0016] (4) 遺伝子型を含む1以上の遺伝子多型から構成される第1の遺伝子多型セット、及び、該遺伝子多型セットと疾患指標との正の関連性又は負の関連性を対応させた参照テーブルを記録した記録部と、
被験試料の遺伝子型を有する遺伝子多型を取得するインターフェース部と、
取得された前記被験試料の遺伝子多型の中の所定数の遺伝子多型から構成される第2の遺伝子多型セットと、前記参照テーブルにおける前記第1の遺伝子多型セットとを照合する処理部とを備え、
前記処理部が、照合の結果一致する前記第1の遺伝子多型セットがある場合に、該第1の遺伝子多型セットの正の関連性又は負の関連性に応じて、前記被験試料に関する偏度を計算することを特徴とする疾患危険度判定装置。

[0017] (5) コンピュータに、
被験試料の遺伝子型を有する遺伝子多型の入力を受け付ける機能、
遺伝子型を有する1以上の遺伝子多型から構成される第1の遺伝子多型セット、及び、該遺伝子多型セットと疾患指標との正の関連性又は負の関連性を対応させた参照テーブルを記録部に記録する機能、
前記被験試料の遺伝子多型の中の所定数の遺伝子多型から構成される第2の遺伝子多型セットと、前記参照テーブルにおける前記第1の遺伝子多型セットとを照合する機能、及び、
照合の結果一致する前記第1の遺伝子多型セットがある場合に、該第1の遺伝子多型セットの正の関連性又は負の関連性に応じて、前記被験試料に関する偏度を計算する機能とを実現させるための疾患危険度判定プログラム。

[0018] (6) コンピュータに、
被験試料の遺伝子型を有する遺伝子多型の入力を受け付ける機能、
遺伝子型を有する1以上の遺伝子多型から構成される第1の遺伝子多型セット、及び、該遺伝子多型セットと疾患指標との正の関連性又は負の関連性を対応させた参

照テーブルを記録部に記録する機能、

前記被験試料の遺伝子多型の中の所定数の遺伝子多型から構成される第2の遺伝子多型セットと、前記参照テーブルにおける前記第1の遺伝子多型セットとを照合する機能、及び、

照合の結果一致する前記第1の遺伝子多型セットがある場合に、該第1の遺伝子多型セットの正の関連性又は負の関連性に応じて、前記被験試料に関する偏度を計算する機能とを実現させるための疾患危険度判定プログラムを記録したコンピュータ読取可能な記録媒体。

[0019] (7) 図1～9のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型、または図38～43のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む動脈硬化性疾患抵抗性の遺伝子マーカー、または図56～58のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む心筋梗塞抵抗性の遺伝子マーカー。

[0020] (8) (i) 図1～9のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブ、または(ii) 図38～43のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブ、を含む、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型分析用キット。

[0021] (9) 図56～58のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含む、心筋梗塞抵抗性遺伝子多型分析用キット。

図面の簡単な説明

「0022」「図1-A」動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(

Odds=−2以下)。

[図1-B]上記図の続き。

[図2-A]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=−3以下)。

[図2-B]上記図の続き。

[図3-A]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=−4以下)。

[図3-B]上記図の続き。

[図4-A]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=−5以下)。

[図4-B]上記図の続き。

[図5-A]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=−6以下)。

[図5-B]上記図の続き。

[図6]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=−7以下)。

[図7]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=−8以下)。

[図8]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=−9以下)。

[図9]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=−10以下)。

[図10]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=−2以下)。

[図11]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=−3以下)。

[図12]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=−4以下)。

[図13]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=-5以下)。

[図14]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=-6以下)。

[図15]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=-7以下)。

[図16]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=-8以下)。

[図17]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=-9以下)。

[図18]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=-10以下)。

[図19-A]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=2以上)。

[図19-B]上記図の続き。

[図19-C]上記図の続き。

[図20-A]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=3以上)。

[図20-B]上記図の続き。

[図21]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=4以上)。

[図22]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=5以上)。

[図23]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=6以上)。

[図24]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=7以上)。

[図25]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(

Odds=8以上)。

[図26]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=9以上)。

[図27]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=10以上)。

[図28]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=2以上)。

[図29]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=3以上)。

[図30]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=4以上)。

[図31]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=5以上)。

[図32]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=6以上)。

[図33]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=7以上)。

[図34]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=8以上)。

[図35]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=9以上)。

[図36]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=10以上)。

[図37-A]は、動脈硬化性疾患に対して関連性を有する遺伝子多型を列記したものである。

[図37-B]上記図の続き。

[図38]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=-2以下)。

[図39]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=-3以下)。

[図40]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=-4以下)。

[図41]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=-5以下)。

[図42]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=-6以下)。

[図43]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=-7以下)。

[図44]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=-2以下)。

[図45]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=-3以下)。

[図46]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=-4以下)。

[図47]動脈硬化性疾患に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=-5以下)。

[図48-A]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=2以上)。

[図48-B]上記図の続き。

[図49-A]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=3以上)。

[図49-B]上記図の続き。

[図50]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=4以上)。

[図51]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=5以上)。

[図52]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=2以上)。

[図53]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=3以上)。

[図54]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=4以上)。

[図55]動脈硬化性疾患に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=5以上)。

[図56]心筋梗塞に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=-2以下)。

[図57]心筋梗塞に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=-3以下)。

[図58]心筋梗塞に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=-4以下)。

[図59]心筋梗塞に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=-2以下)。

[図60]心筋梗塞に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=-3以下)。

[図61]心筋梗塞に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=-4以下)。

[図62]心筋梗塞に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=-5以下)。

[図63]心筋梗塞に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=2以上)。

[図64]心筋梗塞に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=3以上)。

[図65]心筋梗塞に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=4以上)。

[図66]心筋梗塞に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=5以上)。

[図67]心筋梗塞に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=6以上)。

[図68]心筋梗塞に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=7以上)。

[図69]心筋梗塞に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを示す(Odds=8以上)。

[図70]心筋梗塞に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=2以上)。

[図71]心筋梗塞に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=3以上)。

[図72]心筋梗塞に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=4以上)。

[図73]心筋梗塞に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を列記したものである(Odds=5以上)。

[図74]本発明の実施の形態に係る疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法を示すフローチャートである。

[図75]本発明の実施の形態に係る疾患危険度判定装置を含むシステム全体を示すブロック図である。

[図76]本発明の実施の形態に係る疾患危険度判定装置が行う危険度の判定処理を示すフローチャートである。

[図77]実施例1の結果を示す図面である。本発明の方法により判断された動脈硬化性疾患高危険度例または動脈硬化性疾患低危険度例が、臨床的見地からの判断と一致する割合及び一致しない割合を、それぞれ「Sensitivity率(正答率)」及び「false positive率(誤答率)」として求めたものである、□は感受性「説明SSNP」のみ、△は抵抗性「説明SSNP」のみ、●は感受性「説明SSNP」及び抵抗性「説明SSNP」の両者で、推定したSensitivity率(正答率)、及びfalse positive率(誤答率)の計算値を

示す。

発明を実施するための最良の形態

[0023] 以下、本発明をより詳細に説明する。

(用語)

「遺伝子多型」とは、同一集団内において、一つの遺伝子座に2種類以上の対立遺伝子(アレル)が存在する遺伝子の多様性を意味する。具体的には、ある集団において一定の頻度以上で存在する遺伝子の変異を示す。ここでいう遺伝子の変異は、RNAとして転写される領域に限定されるものではなく、プロモーター、エンハンサー等の制御領域などを含むヒトゲノム上で特定しうるすべてのDNAにおける変異を含むものである。ヒトゲノムDNAの99.9%は各個人間で共通しており、残る0.1%がこのような多様性の原因となり、特定の疾患に対する感受性、薬物や環境因子に対する反応性の個人差として関与し得る。遺伝子多型があっても表現型に差が出るとは限らない。なお、SNP(一塩基多型)も遺伝子多型の一種であるが、本発明が対象とする遺伝子多型はこれに限られない。

[0024] 本明細書で示す遺伝子型(Genotype)は、「1」は置換塩基のうち塩基のアルファベット順(A、C、G、T)で前にくる塩基を有する多型のホモを、「2」はヘテロを、「3」は、置換塩基のうち塩基のアルファベット順で後にくる塩基を有する多型のホモを表す。例えば遺伝子多型が、NCP-1(A-2518G)のように示される場合、A/Aのホモを遺伝子型1、ヘテロ(A/G)を遺伝子型2、G/Gのホモを遺伝子型3という。「12」は前記1と2の遺伝子型(Genotype)の両方の遺伝子型、「23」は前記2と3の遺伝子型(Genotype)の両方の遺伝子型を表す。

[0025] 「遺伝子多型セット」とは、複数の遺伝子多型の組合せをいう。ここで複数の遺伝子多型とは、異なる遺伝子座を有する2種以上の遺伝子多型を意味する。また、ここで「遺伝子多型」は、遺伝子型(Genotype)を考慮したものであって、それを含むものである。すなわち、本発明において「遺伝子多型」とは特定の遺伝子型(Genotype)を有する遺伝子多型を意味する。

[0026] 本発明において「遺伝子多型セット」とは特に、対象とする疾患に対して、組合せ全体として、負(抵抗性)または正(感受性)の関連性を示す「遺伝子多型の組合せ」を

いう。こうした遺伝子多型セット(組合せ)の一例を示したものが、図1～9及び図38～43〔動脈硬化性疾患のに対して負の関連性を示す遺伝子多型セットの群〕、図19～27及び図48～51(動脈硬化性疾患に対して正の関連性を示す遺伝子多型セットの群)、図56～58(心筋梗塞に対して負の関連性を示す遺伝子多型セットの群)、図63～69(心筋梗塞に対して正の関連性を示す遺伝子多型セットの群)である。すなわち、これらの各図において、各行(横一列)には、全体として疾患に対して正または負の関連性を示す、遺伝子多型(SNP)の組合せが示されていることになる。なお、図19～27には、一行に、2または3つの遺伝子多型が示されている場合のほか、単一の遺伝子多型が示されている場合がある。この場合、当該遺伝子多型は、単独で動脈硬化性疾患に対して正の関連性を示す遺伝子多型であるといえる。なお、本明細書では、説明が複雑になるのを避けるために、当該単一の遺伝子多型についても「遺伝子多型セット」として説明する。

[0027] 図1を例にすると、当該図の各行には、動脈硬化性疾患の指標に対して負の関連性を示す遺伝子多型セットが記載されている。具体的には、一行目には、左欄から「CF12」(FactorXII遺伝子)(Genotype:3)、「BKR1」(bradykinin B2 receptor遺伝子)(Genotype:3)、及び「IL-182」(Interleukin-18遺伝子)(Genotype:12)からなる遺伝子多型セットが記載されている。「CF12」には、46位がGまたはTである対立遺伝子が存在するので(図37参照)、上記定義に従うと、左欄には「CF12」の遺伝子多型の遺伝子型3:T/Tが記載されることになる。また「BKR1」には、-58位がCまたはTである対立遺伝子が存在するので(図37参照)、同様に上記定義に従うと、中欄には「BKR1」の遺伝子多型の遺伝子型3:T/Tが記載されることになる。さらに「IL-182」には、-137位がGまたはCである対立遺伝子が存在する(図37参照)。ここで遺伝子多型セットを構成する「IL-182」の遺伝子型が「12」であるから、右欄には「IL-182」の遺伝子多型の遺伝子型1:C/Cと2:C/Gの二つが記載されることになる。そこで、これらの3つの遺伝子多型が有する遺伝子型の組合せを考えると、T/T(CF12)とT/T(BKR1)とC/C(IL-182)との組合せ(セット)、及びT/T(CF12)とT/T(BKR1)とC/G(IL-182)との組合せ(セット)の2通りの遺伝子多型セットが記載されることになる。

[0028] なお、ここでこれら2通りの遺伝子多型セットを、個々に遺伝子多型セットとして用いることもできるが、C／C (II-182) と C／G (II-182) とを、C／? (II-182) [?は可能な候補、ここではGとCを意味する]として統合して、T／T(CF12)、T／T(BKR1) 及び C／? (II-182) の一通りの遺伝子多型セットとして、用いることもできる。

[0029] 「動脈硬化性疾患」とは、広く虚血性疾患を含むものであり、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、末梢動脈閉塞症が含まれる。本発明が対象とする動脈硬化性疾患は、特に糖尿病に起因して発症する動脈硬化性疾患である。「動脈硬化性疾患危険度」とは、上記動脈硬化性疾患の発症しやすさ、進行しやすさを表す指標である。また、「心筋梗塞」は動脈硬化性疾患の一種であるが、「心筋梗塞危険度」とは動脈硬化性疾患の中でも特に心筋梗塞に注目して、その発症しやすさや進行しやすさを表す指標である。

[0030] (1) 疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法

本発明に係る疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法は、被験者がどの程度疾患にかかり易いか、若しくはどの程度疾患が進行し易いか(疾患危険度)の判定に使用される、疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法を提供する。以下においては、動脈硬化性疾患を例に説明するが、本発明はこれに限定されず、遺伝子との関連性を有する疾患に適用することができる。その場合、疾患に応じた判定指標(例えば、動脈硬化性疾患であれば頸動脈内膜中膜複合体肥厚度、腎症であれば尿中のアルブミン排泄率、心筋梗塞であれば心電図上の陳旧性(abnormal Q)心筋梗塞波形の有無又は心筋梗塞の既往の有無)を用いて、後述する相関性を評価すればよい(例えば、日本糖尿病学会編 糖尿病治療ガイド 2004-2005、文光堂参照)。

[0031] (1-1) 動脈硬化性疾患危険度判定用遺伝子多型の場合

本発明に係る動脈硬化性疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法に関して、図74に示したフローチャートに従って説明する。尚、ここでの処理は、CPU、メモリ、記録装置(例えばハードディスク)、操作装置(例えば、キーボード、マウス)、表示装置(例えば、CRTディスプレイ)などを備えたコンピュータを用いて行うこととして説明する。即ち、処理対象データは、操作部などから入力されて記録部に記録されており、CPUが、メモリをワーク領域として使用して各処理を実行し、処理の途中結果、最終結

果は、必要に応じて記録部の所定領域に記録される。

[0032] まず、事前に目的疾患である動脈硬化性疾患に関する遺伝子の情報を、文献、患者カルテなどから収集し、本決定方法で使用する遺伝子多型を選択する。この予備選択は、当業者の経験に基づき行うこともできるが、疾患名称又はこれに関連する言葉をキーワードとして、コンピュータを用いて種々の専門機関で構築されたデータベースを検索し、ヒット件数などに応じて選択してもよい。予備選択された遺伝子多型の一例を、図37に示す。

[0033] 図37には、種々の文献から取得した約200の遺伝子多型の中から、経験によって選択した99の遺伝子多型がリストされている(図37の詳細な説明は後述する)。尚、本明細書において示される各図の番号は、枝番が明示的に示されている場合を除いて、全ての枝番を含むものとする。従って、図37と記載した場合は、図37-A及び図37-Bを意味する。

[0034] 図74に示したフローチャートは、上記の予備選択によって選択された所定数の遺伝子多型を用いて行われる。

[0035] また、動脈硬化性疾患の判定指標として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)(以下、IMTと記す)を用い、これと遺伝子多型との関連性を統計的に解析する。IMTの測定に関しては後述する。従って、予め記録部には、母集団の構成要素である各人の疾患の判定指標であるIMTと、各人が持っている遺伝子多型(遺伝子型を有する。以下同じ)とが対応付けられて、被解析データとして記録されていることとする。被解析データは、例えば各人に付与した個人IDを用い、{個人ID, IMT, 複数の遺伝子多型}の形式で記録されている。

[0036] ステップS1において、ステップS2以降の処理で使用するしきい値TH1、TH2、繰り返し処理のカウンタの上限値kmaxを設定し、カウンタkに初期値として1を設定する。TH1及びTH2はそれぞれ、後述するOdds(オッズ比)及びKai(カイ二乗値)に対するしきい値である。ここで、TH1は2以上の値、TH2は統計的な有意性を決めるしきい値であり、0以上の値である。例えば、TH2=6. 63であり、この場合、対象とする事象が起こる確率PがP<0. 01である。また、上限値kmaxは2~5が好ましく、より好ましくは2又は3である。解析が煩雑にはなるが、上限値kmaxが6以上、即ち遺伝子多型6個

以上から構成される遺伝子多型セットに対して処理を行ってもよい。

[0037] ステップS2において、予備選択した遺伝子多型 G_i ($i=1 \sim n$)の中から、遺伝子型を有する遺伝子多型を選択し、これを1つのセットとする。

[0038] ステップS3において、ステップS2で選択されたセットが、それより以前の繰り返し処理において、後述するステップS4の処理で有意性ありと判断された遺伝子多型セットを含んでいるか否かを判断し、含んでいると判断した場合、ステップS5に移行し、含んでいないと判断した場合、ステップS4に移行する。 $k=1$ の場合にはステップS4に移行する。

[0039] ステップS4において、ステップS2で指定されたセットに対して、Odds(オッズ比)及びKai(カイ二乗値)を計算し、 $Odds \leq -TH_1$ 且つ $Kai \geq TH_2$ である場合のみ、セットと対応させてOdds及びKaiを記録する。具体的には、そのセットを構成する遺伝子多型 G_j を全て含む個人IDに対応するIMTを用いて、そのセットのOddsを計算する。Odds(オッズ比)の計算方法は、文献(Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, Takatsu F, Ishihara H, Hirayama H, Sone T, Tanaka M, Yokota M. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. N. Engl. J. Med. 2002; 347(24): 1916–23)などにより公知であり、Kai(カイ二乗値)の計算方法は統計学上周知であるので、これらの計算方法の詳細は省略する。但し、Oddsの値は、通常0以上の値であるが、本明細書中では、公知の方法で計算したOddsが1以上である場合、その値をそのまま使用するが、1よりも小さい場合には、公知の方法で計算したOddsから $-1/Odds$ を計算し、これをOddsとする。このとき、遺伝子多型の遺伝子型が1と2の場合をまとめて1つのセットとすることもできるが、遺伝子多型の遺伝子型が1の場合と、12をまとめた場合との両方とも、 $Odds \leq -TH_1$ 且つ $Kai \geq TH_2$ に該当する場合には、所定の基準で取捨選択することが好ましい。例えば、Kaiの大きい方、Oddsの絶対値の大きい方、または、後述の第3寄与率の大きい方を採用するなどによって、取捨選択する。

[0040] ステップS5において、 k 個の遺伝子多型からなる全てのセットに関して、ステップS2～S4の処理を終了したか否かを判断し、終了するまでステップS2～S4の処理を繰り返す。

[0041] ステップS6において、 k が上限値 k_{max} よりも大きいか否かを判断し、 $k > k_{max}$ でないと判断した場合、ステップS7に移行してカウンタ k を1増加させてステップS2に戻る。これによって、 $k=1 \sim k_{max}$ まで、ステップS2～S7が繰り返される。

[0042] 以上のステップS2～S7の処理によって、疾患指標(ここではIMT)と負の関連性(Oddsが負)を有するセットが決定される。例えば、図37に示した遺伝子多型を用い、 $k_{max}=3$ 、 $TH2=6.63$ とした場合、 $TH1=2$ と設定すれば図1に示したセットが得られ、 $TH1=3$ と設定すれば図2に示したセットが得られる。尚、各図における各項目の意味は後述する。 $k_{max}=3$ 、 $TH2=6.63$ の条件で、同様に、図3は $TH1=4$ とし、図4は $TH1=5$ とし、図5は $TH1=6$ とし、図6は $TH1=7$ とし、図7は $TH1=8$ とし、図8は $TH1=9$ とし、図9は $TH1=10$ として、得られたセットを表している。

[0043] ステップS8において、ステップS2～S7と同様に、正の関連性(Oddsが正)を有するセットを決定する処理を行うために、カウンタ k をリセット、即ち $k=1$ とする。

[0044] ステップS9～S14において、ステップS2～S7と同様の処理を行う。但し、ステップS10では、それより以前の繰り返し処理において、ステップS11の処理で有意性ありと判断されたセットを構成する遺伝子多型を含んでいるか否かを判断する。また、ステップS11においては、 $Odds \geq TH1$ 且つ $Kai \geq TH2$ である場合のみ、セットと対応させてOdds及びKaiを記録する。

[0045] 以上のステップS9～S14の処理によって、疾患指標(ここではIMT)と正の関連性(Oddsが正)を有するセットが決定される。例えば、図37に示した遺伝子多型を用い、 $k_{max}=3$ 、 $TH2=6.63$ とした場合、 $TH1=2$ と設定すれば図19に示したセットが得られ、 $TH1=3$ と設定すれば図20に示したセットが得られる。 $k_{max}=3$ 、 $TH2=6.63$ の条件で、同様に、図21は $TH1=4$ とし、図22は $TH1=5$ とし、図23は $TH1=6$ とし、図24は $TH1=7$ とし、図25は $TH1=8$ とし、図26は $TH1=9$ とし、図27は $TH1=10$ として、得られたセットを表している。

[0046] 以上で、動脈硬化性疾患の危険度を判定する場合に有効である遺伝子多型のセットを決定することができた。

[0047] 尚、図74に示したフローチャートに対して、例えば、以下に示すように種々の修正を行い、または処理の追加を行うことができる。

[0048] 例えば、上記では、疾患指標(ここではIMT)と正／負の関連性の何れも同等に扱ったが、何れかを重視した処理としてもよい。即ち、負の関連性を重視し、まず負の関連性を有するセットを決定し、その結果を考慮して正の関連性を有するセットを決定してもよく、逆に正の関連性を重視し、最初に正の関連性を有するセットを決定し、その結果を考慮して、負の関連性を有するセットを決定してもよい。例えば、負の関連性を重視する場合、図74に示したステップS10において、それより以前の繰り返し処理において、ステップS11の処理で有意性ありと判断されたセットを構成する遺伝子多型を含んでいるか否かを判断するのに加えて、ステップS4で有意性ありと判断されたセットを構成する遺伝子多型を含んでいるか否かを判断するようにすればよい。また、正の関連性を重視する場合、図74に示したフローチャートにおいて、ステップS4とステップS11におけるOddsの判定式($Odds \leq -TH_1$ 及び $Odds \geq TH_1$)を入れ換えて、ステップS10において、それより以前の繰り返し処理において、ステップS11の処理で有意性ありと判断されたセットを構成する遺伝子多型を含んでいるか否かを判断するのに加えて、ステップS4で有意性ありと判断されたセットを構成する遺伝子多型を含んでいるか否かを判断するようすればよい。その結果得られるセットの一例を、図38～図43、及び図48～図51に示す。図38～43は、それぞれ $TH_1 = 2 \sim 7$ の値に対応する負の関連性を有するセットを表す。また、図48～図51は、それぞれ $TH_1 = 2 \sim 5$ の値に対応する正の関連性を有するセットを表す。

[0049] また、上記では、疾患危険度の判定に有効である遺伝子多型のセットを決定したが、さらに、遺伝子多型の数を減らす必要がある場合には、各々の遺伝子多型をランク付けし、ランクに応じて遺伝子多型を選別してもよい。

[0050] 例えば、Oddsに応じて遺伝子多型を取捨選択することができる。その結果、例えば、図1($TH_1 = 2$)に対応して、図10に示した遺伝子多型が決定される。同様に、図11～図18が、図2($TH_1 = 3$)～図9($TH_1 = 10$)から、図28～図36が、図19($TH_1 = 2$)～図27($TH_1 = 10$)から、それぞれ得られる。

[0051] また、より有効な遺伝子多型セットを選択する手法の一例を示せば、以下の通りである。

[0052] 先ず、母集団中の被験者に関して、図74に示した一連の処理によって決定された

遺伝子多型の各々のセットに関して、各Case(疾患者)ごとに、いくつの遺伝子多型セットで説明し得るかを決定して第1寄与率を計算する。たとえば、5つのセット(その中の1つのセットをSet20とする)でCase#210が説明されたとすると、その症例(Case#210)に対する一つのセット(例えばSet20)の第1寄与率(Caseに対する寄与率)を $1/5=0.2$ とする。

[0053] 次に、セットが説明した各Caseごとの第1寄与率の総和(Set20が10のCaseを説明したとすると、10のCaseについての総和)を求めた値から、各々の遺伝子多型の遺伝子型ごとの第2寄与率を求める。例えば、Set20が、SNP1-1とSNP13-23との2つの遺伝子多型からなるセットであれば、Set20の第1寄与率の総和を等分し、遺伝子多型の遺伝子型ごとに割り付ける。例えば、Set20に対する第1寄与率の総和が1.4になったとすると、SNP1-1、SNP13-23にそれぞれ $1.4/2=0.7$ を割り当てる。すべてのセットごとに第1寄与率の総和を各遺伝子多型に割り当て(3つの遺伝子型を有する遺伝子多型のセットならば3等分する)、遺伝子多型の遺伝子型ごとの第2寄与率を計算する。尚、図10ー図18、図28ー図37では、各遺伝子多型が、第2寄与率(図示せず)の大きい順に上から並べられている。

[0054] さらに、各々の遺伝子多型の遺伝子型ごとの第2寄与率の中の最大値を、その遺伝子多型の第3寄与率とし、最大寄与率を示す遺伝子多型の遺伝子型をその遺伝子多型の有効な遺伝子型とする。例えば、ACE-DD(1)の第2寄与率が5、ACE-DD+D/I(1+2)の第2寄与率が2とすると、ACE-DDを有効な遺伝子多型とし、第3寄与率を5とする。

[0055] さらに、図74に示した一連の処理によって決定された遺伝子多型のセットのうち、上記の有効な遺伝子多型を含むセットのみを選択する。たとえば、ACEの有効な遺伝子型がDDとすると、DD+D/I(1+2)のACE遺伝子型を含んでいるセットを破棄する。

[0056] その結果、例えば、図38(TH1=2)に対応して、図44に示した遺伝子多型が決定される。同様に、図45ー47が、図39(TH1=3)ー図43(TH1=7)から、図52ー図55が、図48(TH1=2)ー図51(TH1=5)からそれぞれ得られる。図44ー図47では、遺伝子多型が、第3寄与率の大きいものから順に上から並べられている。

[0057] 寄与率は、各々の遺伝子多型とIMTとの関連性、即ち、各々の遺伝子多型と動脈

硬化性疾患との関連性の高さを示す指標になり得る。よって、寄与率が所定以上の遺伝子多型を選択することで、より少ない遺伝子多型を用いて、後述する危険度判定を行うことができる。このとき、選択のしきい値を適切に指定すれば、精度をほとんど低下させることができない。

[0058] また、臨床データが増えた場合、それらを含む新たな被解析データの集合に対して、上記した疾患危険度判定用遺伝子多型決定方法を適用することによって、より有効な遺伝子多型セットを決定することができ、疾患危険度の判定精度を向上することができる。

[0059] また、個人の遺伝子多型情報自体をIDとして利用することができる。例えば、上記したように被解析データが{個人ID、疾患指標の値、複数の遺伝子多型}の形式で記録されており、個人IDが各病院によって付与され、管理されている場合、対象者が病院を変わると個人IDも変わってしまい、個人の履歴を追跡することができず、被解析データを有効利用することができない。しかし、遺伝子多型情報は不变の個人固有の情報であるので、遺伝子多型情報自体をIDとして使用することによって、個人IDを使用することなく、過去の被解析データ、特に過去の疾患指標の値(例えば、動脈硬化性疾患であればIMTの測定値)を利用することができる。これによって、個人の履歴を考慮した解析を行うことができ、疾患危険度の判定に、より有効な遺伝子多型を決定することができる。ここで、被解析データは、{個人ID、疾患指標の値、複数の遺伝子多型}に限定されず、疾患指標の値以外に種々の臨床データなどが付加されていてもよい。

[0060] (1-2) 心筋梗塞危険度判定用遺伝子多型の場合
心筋梗塞に関しても、疾患の指標として、心電図上の陳旧性(abnormal Q)心筋梗塞波形の有無又は心筋梗塞の既往の有無を使用して、上記と同様の処理を行うことによって、危険度の判定に有効な遺伝子多型、及び遺伝子多型のセットを決定することができる。

[0061] 例えば、図56ー図58は、それぞれTH1=2ー4として決定した、心筋梗塞と負の関連性を有する遺伝子多型のセットを表す。また、図63ー図69は、それぞれTH1=2ー8として決定した、心筋梗塞と正の関連性を有する遺伝子多型のセットを表す。ま

た、図59～図62は、それぞれ図56～図58(TH1=2～3)を用いて決定した遺伝子多型を表す。また、図70～図73は、それぞれ図63～図69(TH1=2～8)を用いて決定した遺伝子多型を表す。

[0062] 尚、図37に記載の遺伝子多型は、下記の群に分類することができる。

- a) 脂質関連遺伝子多型群
- b) 血圧関連遺伝子多型群
- c) 代謝関連遺伝子多型群
- d) インスリン抵抗性関連遺伝子多型群
- e) 接着因子関連する遺伝子多型群
- f) 酸化ストレス関連遺伝子多型群
- g) 炎症反応関連遺伝子多型群
- h) 凝固線溶系関連遺伝子多型群
- i) 肥満関連遺伝子多型群
- j) 細胞増殖又は血管増殖関連遺伝子多型群。

[0063] ここで、ある因子に関連する遺伝子多型群とは、該因子に係る遺伝子のエクソン、イントロンに存在する多型に限らず、プロモーター領域、3'非翻訳領域、5'非翻訳領域等に存在する多型も含まれる。一般にコーディング領域中の多型は、アミノ酸配列を変化させたり、mRNAの発現量を変化させる場合があるし、調節領域中の多型であっても、mRNAの発現量を変化させたり、スプライシングを変化させる場合があり、いずれも、タンパク質の発現量や、性質を変化させる可能性もある。

[0064] より具体的に、

- a) 脂質関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、ABCA1、HUMPTONA、PPAR gamma、hepatic lipase(C-480T)、Apo E(Cys112Arg)、PON1(Gly192Arg)、microsomal triglyceride transfer protein(G-493T)、CETP(Arg451Glu)、lipoprotein lipase(Ser447STOP)、PPARgamma(Leu162Val)、ABCC6(C3421T)、apolipoproteinE(E3 exon 4(Arg 158Cys))、adiponectin(T94G)、Adiponectin(G276T)、Scavenger receptor BI=CLA-1(G4A(Gly2SEr))、LDL receptor related protein(C766T)、adiponectin(Arg112Cys)、Scavenger receptor

BI=CLA-1(G403A(Val135Ile))などが挙げられる。

[0065] b) 血圧関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、

Dopamine-D2receptor(Ser311Cys)、ACE(I/D)、AT2-receptor(A1166C)、angiotensinogen(t704c)、HANP(T2238C)、HANP(C708T)、bradykinin B2 receptor(C-58T)、endothelin-1(G5665T)などが挙げられる。

[0066] c) 代謝関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、

Alfa#estrogen#receptor(P vull)、MTHFR(C677T)、CYP2J2*2(A14487G)、CYP2J2*3(C14532T)、CYP2J2*4(15028T)、CYP2J2-6(A25661T)、CYP2C9*3(Leu359Ile)、CYP3A4(A-290G)などが挙げられる。

[0067] d) インスリン抵抗性関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、

Enos(T-786C)、glycogen#synthase((M416V)、IRS-1(G3494A(Gly972Arg))、Enos (Glu298Asp(G894T))、TGF beta(T29C(Leu10Pro))、resistin(ATG repeat)(1:6/6,2:6/7,3:7/7,4:7/8,5:8/8)、RAGE(Gly82Ser)、PGC-1(G1302A(Thr394Thr))、PGC-1(G1564A(Gly482Ser))などが挙げられる。

[0068] e) 接着因子関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、

P-selectin(A76666C(Thr715Pro))、fractalkine#receptor(G84635A(Val249Ile))、connexin37(C1019T(Pro319Ser))、E-selectin(G98T)、E-selectin(Ser128Arg)、ICAM1(E469K)、GlycoproteinVI(Ser219Pro)、glycoproteinIa(C807T)などが挙げられる。

[0069] f) 酸化ストレス関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、

p22phox(C242T(His72Tyr))、Mitochondria(A5178C)、Mitochondria(A12026G)、EPHX2(Arg402-403ins.inExon13)、Mitochondria(C1310T)、Mitochondria(T14577C)などが挙げられる。

[0070] g) 炎症反応関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、IL-6(G-174C)、

CRP(G1059C)、TNFalpha(G-238A)、interleukin6(C-634G)、MPO(G-463A)、TNF-alfa(G-308A)、CD18(C1323T)、LTA(A252G)、LTA(C804A(Thr26Asn))、C-C chemokine receptor 2(G190A)、Interleukin10(G-1082A)、interleukin 1 beta(C3953T)、IL-18(C-607A)、IL-10(C-819T)、IL-18(G-137C)、interleukin 1 receptor

antagonist(tandem repeat (2 repeat) in intron 2)などが挙げられる。

[0071] h) 凝固線溶系関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、
PIIbIIIa(C1565T(PIA2))、Thrombomodulin(G-33A)、FactorXII、
serotonin#2A#receptor(T102C)、PAI-1(4G-668/5G)、GPIa(A1648G)、beta
Fib(C148T)、prothrombin(G20210)、alfa-Fib(Thr312Ala)、FactorV(G1691A)、GP
Ia(G873A)、Thrombospondin4(G1186C(Ala387Pro))、Thrombospondin-1(A2210G)、
von Willebrand Factor (G-1051A)、Thrombopoietin(A5713G)などが挙げられる。

[0072] i) 肥満関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、beta3
adrenoceptor(Trp64Arg)、beta2 Adrenoreceptor(C79T)、beta-adrenergic
receptor(A46G)、beta2 adrenoceptor(C491T)などが挙げられる。

[0073] j) 細胞増殖又は血管増殖関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型としては、
VEGF(C-634G)、Glutamate-cystein ligase(C-588T)などが挙げられる。

[0074] また、本発明で用いる遺伝子多型に含め得る遺伝子多型として、その他に、
neuropepyideY(T1128C(Leu7Pro))、MMP-12(A-82G)、mmp-9=Gelatinase
B(C-1562T)、MCP-1(A-2518G)、HPA-2(Thr145Met)、MMP7(C-153T)、matrilyn
promoter(A-181G)、AMPD(C34T)、Methionine synthase(A2756G(Asp919gly))、
matrix Gla protein (G-7A)なども挙げられる。

[0075] (2) 疾患危険度判定用アレイ

本発明は、被験者が保有する遺伝子多型に基づいて、当該被験者について疾患
のかかりやすさや進行しやすさ(疾患危険度)を判定するために使用される、疾患危
険度判定用アレイを提供する。本発明に係るアレイは、かかる遺伝子多型を検出す
るためのプローブを高密度に整列させて、シリコンウェハーやガラススライド等の支持
体上に固定化したものである。ここでプローブとしては、特定の遺伝子多型を特異的
に認識して捕捉するものであればよい。具体的には、遺伝子多型に対応する塩基配
列又はその相補配列の全部又は一部からなる塩基配列を有するプローブを挙げるこ
とができる。

[0076] 本発明は特に、動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ、及び心筋梗塞危険度判定
用アレイを提供する。

[0077] (2-1)動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ

本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、動脈硬化性疾患のかかりやすさ(発症しやすさ)や進行しやすさを判定するために使用することができる。好適には、糖尿病またはその傾向がある被験者に対して、動脈硬化性疾患の危険度を判定するために使用することができる。本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、動脈硬化性疾患の判定指標となる“頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)”との間に有意な負(抵抗性)の関連性を有する「負(抵抗性)の遺伝子多型セット」を構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する、という特徴を有する。遺伝子多型セットがIMTに対して「負の関連性」があるか否かは、上記(1)の方法で求められたオッズ比(Odds)から判断することができる。すなわち、Oddsの値が負(マイナス)である場合を「負の関連性」があるとし、逆にOddsの値が正(プラス)である場合は「正の関連性」があると判定することができる。なお、この正または負の関連性に有意性があるか否かは、Kai値で評価することができる。

[0078]かかる「負(抵抗性)の遺伝子多型セット」として、具体的には、図1~9及び図38~43の各図に掲げる「負(抵抗性)の遺伝子多型セット」を例示することができる。より詳細には、図1~9及び図38~43の各図において、各行(横一列)に列記した遺伝子多型(SNP)の組合せが、一つの「動脈硬化性疾患に関する負(抵抗性)の遺伝子多型セット」を意味する。尚、先にも説明したように、例えば図1は「図1-A」とそれに続く「図1-B」という枝番で示された2つ図から構成されているが、単に「図1」という場合は「図9-A」と「図9-B」の両方を指すものである(以下、枝番で示される図を含むものについても同様)。なお、ここで「遺伝子多型」とは、前述するように、遺伝子型(Genotype)を包含するもの、すなわち特有の遺伝子型を有する遺伝子多型を意味する。上記各図において、遺伝子多型を「遺伝子略称」として、また遺伝子型を「Genotype」として示す。各遺伝子多型に関する詳細な情報は、図37に示す通りである。

[0079]本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、かかる図1~9のいずれか一つの図に記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する。図1~9の中でも

好みしくは、図5～9のいずれか、より好みしくは図6～9のいずれか、さらに好みしくは図7～9のいずれか、よりさらに好みしくは図8～9のいずれかである。また、遺伝子多型セットの選択は、特に制限されず任意に行うことができるが、その際に各図において遺伝子多型セット毎に記載されているOdds値とKai値を指標とすることができる。本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、かかるOdds値とKai値から評価して、IMTに対して負(抵抗性)の関連性が高い遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを備えていることが好みしい。

[0080] 本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、検出用プローブとして、図10に記載する遺伝子多型群、図11に記載する遺伝子多型群、図12に記載する遺伝子多型群、図13に記載する遺伝子多型群、図14に記載する遺伝子多型群、図15に記載する遺伝子多型群、図16に記載する遺伝子多型群、図17に記載する遺伝子多型群、及び図18に記載する遺伝子多型群から選択される1つの遺伝子多型群の半数以上、好みしくは6割以上、7割以上、8割以上、9割以上、より好みしくは全ての遺伝子多型に対する検出用プローブを有することが好みしい。

[0081] ここで、図10～18は、上記図1～9に基づいて、Odds毎に、IMTと負(抵抗性)の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に分類した図である。即ち、図10は、図1に基づいてOddsが-2以下(すなわち、Odds比が「1/2」以下)を示す負の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を挙げたものであり、同様に、図11は図2に基づいてOddsが-3以下(すなわち、Oddsが「1/3」以下)、図12は図3に基づいてOddsが-4以下(すなわち、Oddsが「1/4」以下)、図13は図4に基づいてOddsが-5以下(すなわち、Oddsが「1/5」以下)、図14は図5に基づいてOddsが-6以下(すなわち、Oddsが「1/6」以下)、図15は図6に基づいてOddsが-7以下(すなわち、Oddsが「1/7」以下)、図16は図7に基づいてOddsが-8以下(すなわち、Oddsが「1/8」以下)、図17は図8に基づいてOddsが-9以下(すなわち、Oddsが「1/9」以下)、図10は図9に基づいてOddsが-10以下(すなわち、Oddsが「1/10」以下)を示す負の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を挙げたものである。

[0082] 各図に示される遺伝子多型群の中から半数以上、6割以上、7割以上、8割以上、または9割以上の遺伝子多型を選択する場合は、制限はされないが、カラムの順番

に従って上位から重点的に選択されることが好ましい。

[0083] また本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、また図38～43のいずれか一つの図に記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有することもできる。図38～43の中でも好ましくは、図39～43のいずれか、より好ましくは図40～43のいずれか、さらに好ましくは図41～43のいずれか、よりさらに好ましくは図42～43のいずれかである。前述するように、判定用アレイは、各図において遺伝子多型セット毎に記載されているOdds値とKai値から評価して、IMTに対して負(抵抗性)の関連性が高い遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを備えていることが好ましい。

[0084] かかる動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、検出用プローブとして、図44に記載する遺伝子多型群、図45に記載する遺伝子多型群、図46に記載する遺伝子多型群、及び図47に記載する遺伝子多型群から選択される1つの遺伝子多型群の半数以上、好ましくは6割以上、7割以上、8割以上、9割以上、より好ましくは全ての遺伝子多型に対する検出用プローブを有することが好ましい。ここで、図44～47は、上記図38～43に基づいて、Odds毎に、IMTと負(抵抗性)の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に分類した図である。即ち、図44は、図38に基づいてOddsが-2以下(すなわち、Oddsが「1/2」以下)を示す負の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を挙げたものであり、同様に、図45は図39に基づいてOddsが-3以下(すなわち、Oddsが「1/3」以下)、図46は図40に基づいてOddsが-4以下(すなわち、Oddsが「1/4」以下)、図47は図41に基づいてOddsが-5以下(すなわち、Oddsが「1/5」以下)を示す負の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を挙げたものである。図10～18と同様に、各図に示される遺伝子多型群の中から半数以上、6割以上、7割以上、8割以上、または9割以上の遺伝子多型を選択する場合は、カラムの順番に従って上位から重点的に選択されることが好ましい。

[0085] 本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、前述する負(抵抗性)の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブに加えて、正(感受性)の遺伝子多型に対する検出用プローブまたは正(感受性)の遺伝子多型セットを構成

する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものであることが好ましい。

[0086] 「正(感受性)の遺伝子多型」とは、動脈硬化性疾患判定の指標となる“頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)”との間に有意な正の関連性を有する遺伝子多型をいう。また「正(感受性)の遺伝子多型セット」とは、IMTとの間に有意な正(感受性)の関連性を有する“遺伝子多型の組合せ物”を意味する。なお、遺伝子多型セットがIMTに対して「正の関連性」があるか否かは、前記(1)に記載する方法で求められたOddsから判断することができる。すなわち、Oddsの値が正(プラス)である場合を「正の関連性」があると判定することができる。なお、この正の関連性に有意性があるか否かは、Kai値で評価することができる。

[0087] 具体的には図19～27及び図48～51に、かかる「正(感受性)の遺伝子多型セット」を示す。より詳細には、図19～27及び図48～51の各図において、各行(横一列)に列記した遺伝子多型(SNP)の組合せが、IMTとの間で正(感受性)の関連性を有する「正(感受性)の遺伝子多型セット」を意味する。なお、各図において、一行に单一の遺伝子多型が示されている場合は、当該遺伝子多型は、単独でIMTとの間で正(感受性)の関連性を有する「正(感受性)の遺伝子多型」である(例えば、図19における「GSY」など)。

[0088] 具体的には、本発明の動脈硬化性疾患判定用アレイは、図1～9のいずれか一つの図に記載される負の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブに加えて、図19～27のいずれか一つの図に記載される正の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する。なお、図19～27の中でも好ましくは、図23～27のいずれか、より好ましくは図24～27のいずれか、さらに好ましくは図25～27のいずれか、よりさらに好ましくは図26～27のいずれかである。

[0089] かかる判定用アレイは、正の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を検出するプローブとして、検出用プローブとして、図28に記載する遺伝子多型群、図29に記載する遺伝子多型群、図30に記載する遺伝子多型群、図31に記載する遺伝子多型群、図32に記載する遺伝子多型群、図33に記載する遺伝子多型群、図34に記載する遺伝子多型群、図35に記載する遺伝子多型群、及び図36に記載する遺伝子多型群から選択される1つの遺伝子多型群の半数以上、好ましくは6割以上、7割以

上、8割以上、9割以上、より好ましくは全ての遺伝子多型に対する検出用プローブを有することが好ましい。

[0090] ここで、図28～36は、図19～27に基づいて、Odds毎に、IMTと正(感受性)の関連性を有する遺伝子多型を分類した図である。即ち、図28は、図19に基づいてOddsが2以上を示す正の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を挙げたものであり、同様に、図29は図20に基づいてOddsが3以上、図30は図21に基づいてOddsが4以上、図31は図22に基づいてOddsが5以上、図32は図23に基づいてOddsが6以上、図33は図24に基づいてOddsが7以上、図34は図25に基づいてOddsが8以上、図35は図26に基づいてOddsが9以上、図36は図27に基づいてOddsが10以上を示す正の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を挙げたものである。これらの図28～36の各図に示される遺伝子多型群の中から半数以上、6割以上、7割以上、8割以上、または9割以上の遺伝子多型を選択する場合は、カラムの順番に従って上位から重点的に選択されることが好ましい。

[0091] また、本発明の動脈硬化性疾患判定用アレイは、図38～43のいずれか一つの図に記載される負の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブに加えて、図48～51のいずれか一つの図に記載される正の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものであってもよい。なお、図48～51の中でも好ましくは、図49～51のいずれか、より好ましくは図50～51のいずれかのいずれかである。

[0092] かかる判定用アレイは、正の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を検出するプローブとして、検出用プローブとして、図52に記載する遺伝子多型群、図53に記載する遺伝子多型群、図54に記載する遺伝子多型群、及び図55に記載する遺伝子多型群から選択される1つの遺伝子多型群の半数以上、好ましくは6割以上、7割以上、8割以上、9割以上、より好ましくは全ての遺伝子多型に対する検出用プローブを有することが好ましい。

[0093] ここで、図52～55は、図48～51に基づいて、Odds毎に、IMTと正(感受性)の関連性を有する遺伝子多型を分類した図である。即ち、図52は、図48に基づいてOddsが2以上を示す正の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を挙げたものであ

り、同様に、図53は図49に基づいてOddsが3以上、図54は図50に基づいてOddsが4以上、図55は図51に基づいてOddsが5以上を示す正の遺伝子多型、及び正の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を挙げたものである。これらの図52～55の各図に示される遺伝子多型群の中から半数以上、6割以上、7割以上、8割以上、または9割以上の遺伝子多型を選択する場合は、カラムの順番に従って上位から重点的に選択されることが好ましい。

[0094] 本発明者は、上記種々の要件を検討した結果、当初の予測通り、図37に記載する遺伝子多型が、動脈硬化性疾患、特に糖尿病に起因する動脈硬化性疾患の危険度の判定に有用であり、かかる遺伝子多型を単独または組み合わせて用いることによって、動脈硬化性疾患の危険度が高い精度で判定できることを確認した。よって、本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、検出用プローブとして、図37に記載する99個の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものとすることもできる。

[0095] 本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、被験者について動脈硬化性疾患に対する抵抗性(かかりにくさ)を評価するために使用することができる。これは、具体的には、例えばアレイ上の検出用プローブと被験試料から調製したプローブとをハイブリダイズさせ、被験者について検出された遺伝子多型を、動脈硬化性疾患の判定指標である頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)と負の関連性を有する遺伝子多型セットと照合することにより実施することができる。このとき得られる、被験者がIMTと負の関連性を有する遺伝子多型セットを有しているか否かの情報は、被験者が動脈硬化性疾患に抵抗性であるか否か(かかりにくいか否か)の評価に有效地に利用される。

[0096] また本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、被験者について動脈硬化性疾患に対する抵抗性及び感受性を評価するために使用することができる。これは、具体的には、例えばアレイ上の検出用プローブと被験試料から調製したプローブとをハイブリダイズさせ、被験者について検出された遺伝子多型を、動脈硬化性疾患の判定指標であるIMTと負の関連性を有する遺伝子多型セット、並びにIMTと正の関連性を有する遺伝子多型または遺伝子多型セットと照合することにより実施することができる。このとき得られる情報(被験者がIMTと負の関連性を有する遺伝子多型セ

ットを有しているか否か、IMTと正の関連性を有する遺伝子多型または遺伝子多型セットを有しているか否かの情報)は、被験者の動脈硬化性疾患に対する抵抗性及び感受性を評価するために使用できる。

[0097] また本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、被験者について動脈硬化性疾患に対する危険度の有無やその高低(かかりやすさや進行のしやすさの有無及びその程度)を評価するために使用することができる。これは、具体的には、例えばアレイ上の検出用プローブと被験試料から調製したプローブとをハイブリダイズさせ、検出された遺伝子多型を、IMTと負の関連性を有する遺伝子多型セット、及び正の関連性を有する遺伝子多型または遺伝子多型セットと照合して、検出された遺伝子多型について得られた負の関連性または正の関連性に対する偏度を求ることによって実施することができる。この際得られる情報(被験者が有する遺伝子多型について、負の関連性と正の関連性との偏度に関する情報)は、被験者の動脈硬化性疾患に対する危険度の評価に有效地に利用される。

[0098] これらの場合、照合に使用されるIMTと負の関連性を有する遺伝子多型セットは、図1～9のいずれか一つの図に記載される負の遺伝子多型セットの群、または図38～43のいずれか一つの図に記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであることが好ましい。また、照合に使用されるIMTと正の関連性を有する遺伝子多型または遺伝子多型セットは、上記で負の遺伝子多型セットとして図1～9のいずれかに記載されているセットを使用した場合は、図19～27のいずれか一つの図に記載される正の遺伝子多型または遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであることが好ましく、上記で負の遺伝子多型セットとして図38～43のいずれかに記載されているセットを使用した場合は、図48～51のいずれか一つの図に記載される正の遺伝子多型または遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであることが好ましい。

[0099] 動脈硬化性疾患危険度の判定は、例えば、以下のように行うことができる。

[0100] [表1]

	正の関連性を有する遺伝子多型セットの数		負の関連性を有する遺伝子多型セットの数		
Case 1	+++	>	-	→	高危険度
Case 2	+++	>	0	→	高危険度
Case 3	+	<	----	→	低危険度
Case 4	0	<	----	→	低危険度

[0101] 例えば、被験試料から検出される遺伝子多型をIMTと負の関連性を有する遺伝子多型セット(例えば、図1~9、または図38~43)、及び正の関連性を有する遺伝子多型または遺伝子多型セット(例えば、図19~27または図48~51)と照合した場合において、正の関連性を有する遺伝子多型セットのトータル数が負の関連性を有する遺伝子多型セットのトータル数よりも多い被験者(Case1)は、動脈硬化性疾患高危険度例と判定される。また、正の関連性を有する遺伝子多型セットは有するものの、負の関連性を有する遺伝子多型セットを有しない被験者(Case2)も、動脈硬化性疾患高危険度例と判定される。一方、負の関連性を有する遺伝子多型セットのトータル数が正の関連性を有する遺伝子多型セットのトータル数より少ない被験者(Case3)は、動脈硬化正疾患低危険度例と判定される。また、負の関連性を有する遺伝子多型セットは有するものの、正の関連性を有する遺伝子多型セットを有しない被験者(Case4)も、動脈硬化性疾患低危険度例と判定される。

[0102] 即ち、被験者から検出された遺伝子多型の正の関連性(感受性)と負の関連性(抵抗性)の偏度を求め、正の関連性が有意に多い場合には、当該被験者は動脈硬化性疾患の危険度が高い(或いは発症)と判定、負の関連性が有意に多い場合には、当該被験者は動脈硬化性疾患の危険度が低い(或いは非発症)と判定することができる。

[0103] 好ましくは、本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイは、被験者における臨床的所見(例えば、IMT)と対比した場合に、正答率(臨床的所見と一致する確率)が60%以上、好ましくは65%以上、より好ましくは70%以上であり、誤答率(臨床的所見と一致しない確率)が45%以下、好ましくは40%以下、より好ましくは40%以下となる結果が得られるようなものであることが好ましい。この場合の臨床的所見としては、例えば被験者の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)が1.1mm未満を非動脈硬化疾患例、IMTが1.1mm以上を動脈硬化疾患例とする方法を例示することができ

る。また、他の方法として、重回帰分析における頸動脈内膜中膜複合体の平均肥厚度の増分(Δ IMT)が0.2mm以上の場合、または、重回帰分析における頸動脈内膜中膜複合体の最大肥厚度の増分(Δ PIMT)が0.3mm以上の場合を動脈硬化疾患例とし、それ以外の場合を非動脈硬化疾患例とする方法を挙げることもできる。

[0104] (1-2) 心筋梗塞危険度判定用アレイ

本発明の心筋梗塞危険度判定用アレイは、心筋梗塞のかかりやすさ(発症しやすさ)や進行しやすさを判定するために使用することができる。好適には、糖尿病患者または境界型糖尿病患者に対して、心筋梗塞の危険度を判定するために使用することができる。本発明の心筋梗塞危険度判定用アレイは、心筋梗塞の判定指標との間に有意な負(抵抗性)の関連性を有する「負(抵抗性)の遺伝子多型セット」を構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する、という特徴を有する。なお、ここで心筋梗塞の判定指標としては、当業界で慣用されているものであれば特に制限されないが、好ましくは心電図上で観察される陳旧性心筋梗塞波長(abnormal Q)の有無または被験者に関する心筋梗塞の既往歴を利用することができる。

[0105]かかる「負(抵抗性)の遺伝子多型セット」として、具体的には、図56～58の各図に掲げる「負(抵抗性)の遺伝子多型セット」を例示することができる。より詳細には、図56～58の各図において、各行(横一列)に列記した遺伝子多型(SNP)の組合せが、一つの「心筋梗塞に関する負(抵抗性)の遺伝子多型セット」を意味する。

[0106]本発明の心筋梗塞危険度判定用アレイは、かかる図56～58のいずれか一つの図に記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する。図56～58の中でも好ましくは、図57～58のいずれかである。また、遺伝子多型セットの選択には、各図において遺伝子多型セット毎に記載されているOdds値とKai値を指標とすることができる。本発明の心筋梗塞危険度判定用アレイは、かかるOdds値とKai値から評価して、心筋梗塞判定指標に対して負(抵抗性)の関連性が高い遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを備えていることが好ましい。

[0107]本発明の心筋梗塞危険度判定用アレイは、検出用プローブとして、図59に記載する遺伝子多型からなる遺伝子多型群、図60に記載する遺伝子多型からなる遺伝子

多型群、図61に記載する遺伝子多型群、及び図62に記載する遺伝子多型群から選択される1つの遺伝子多型群の半数以上、好ましくは6割以上、7割以上、8割以上、9割以上、より好ましくは全ての遺伝子多型に対する検出用プローブを有することが好ましい。

[0108] ここで、図59～62は、上記図56～68に基づいて、Odds毎に、IMTと負(抵抗性)の関連性を有する遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に分類した図である。即ち、図59は、図56に基づいてOddsが-2以下(すなわち、Oddsが「1/2」以下)を示す負の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を挙げたものであり、同様に、図60は図57に基づいてOddsが-3以下(すなわち、Oddsが「1/3」以下)、図61は図58に基づいてOddsが-4以下(すなわち、Oddsが「1/4」以下)、図64は図58に基づいてOddsが-5以下(すなわち、Oddsが「1/5」以下)を示す負の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を挙げたものである。

[0109] これらの各図に示される遺伝子多型群の中から半数以上、6割以上、7割以上、8割以上、または9割以上の遺伝子多型を選択する場合は、カラムの順番に従って上位から重点的に選択されることが好ましい。

[0110] 本発明の心筋梗塞危険度判定用アレイは、前述する負(抵抗性)の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブに加えて、正(感受性)の遺伝子多型に対する検出用プローブまたは正(感受性)の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものであることが好ましい。

[0111] ここで「正(感受性)の遺伝子多型」とは、心筋梗塞の判定指標との間に有意な正の関連性を有する遺伝子多型をいう。また「正(感受性)の遺伝子多型セット」とは、心筋梗塞の判定指標との間に有意な正(感受性)の関連性を有する“遺伝子多型の組合せ物”を意味する。

[0112] 具体的には図63～69に、かかる「正(感受性)の遺伝子多型セット」を示す。より詳細には、図63～69の各図において、各行(横一列)に列記した遺伝子多型(SNP)の組合せが、心筋梗塞の判定指標との間で正(感受性)の関連性を有する「正(感受性)の遺伝子多型セット」を意味する。

[0113] 具体的には、本発明の心筋梗塞危険度判定用アレイは、図56～58のいずれか

一つの図に記載される負の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブに加えて、図63～69のいずれか一つの図に記載される正の遺伝子多型または遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する。なお、図63～69の中でも好ましくは、図64～69のいずれか、より好ましくは図65～69のいずれかである。

[0114]かかる判定用アレイは、正の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を検出するプローブとして、検出用プローブとして、図70に記載する遺伝子多型群、図71に記載する遺伝子多型群、図72に記載する遺伝子多型群、及び図73に記載する遺伝子多型群から選択される1つの遺伝子多型群の半数以上、好ましくは6割以上、7割以上、8割以上、9割以上、より好ましくは全ての遺伝子多型に対する検出用プローブを有することが好ましい。

[0115]ここで、図70～73は、図63～69に基づいて、Odds毎に、IMTと正(感受性)の関連性を有する遺伝子多型を分類した図である。即ち、図70は、図63に基づいてOddsが2以上を示す正の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を挙げたものであり、同様に、図71は図64に基づいてOddsが3以上、図72は図65に基づいてOddsが4以上、図73は図66に基づいてOddsが5以上を示す正の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を挙げたものである。これらの図70～73の各図に示される遺伝子多型群の中から半数以上、6割以上、7割以上、8割以上、または9割以上の遺伝子多型を選択する場合は、カラムの順番に従って上位から重点的に選択されることが好ましい。

[0116]本発明者は、心筋梗塞、特に糖尿病に起因する動脈硬化性疾患の危険度の判定にも図37に記載する遺伝子多型が有用であり、かかる遺伝子多型を単独または組み合わせて用いることによって、心筋梗塞の危険度が高い精度で判定できることを確認した。よって、本発明の心筋梗塞危険度判定用アレイは、検出用プローブとして、図37に記載する99個の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものとすることもできる。

[0117]本発明の心筋梗塞危険度判定用アレイは、前述する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイと同様に、被験者について心筋梗塞に対する抵抗性(かかりにくさ)を評価

するために使用することができるし、また、被験者について心筋梗塞に対する抵抗性及び感受性を評価するために使用することができる。さらに本発明の心筋梗塞危険度判定用アレイは、被験者について心筋梗塞に対する危険度の有無やその高低(かかりやすさや進行のしやすさの有無及びその程度)を評価するために使用することができる。

[0118] これらの場合、照合に使用される心筋梗塞判定指標と負の関連性を有する遺伝子多型セットは、図56ー58のいずれか一つの図に記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであることが好ましい。また、照合に使用される心筋梗塞判定指標と正の関連性を有する遺伝子多型セットは、図63ー69のいずれか一つの図に記載される正の遺伝子多型または遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであることが好ましい。

[0119] 心筋梗塞危険度の判定は、前述の動脈硬化性疾患の危険度判定方法と同様な方法で行うことができる。

[0120] 以上説明する本発明の疾患危険度判定用アレイは、各疾患に応じた遺伝子多型検出用プローブを有するものであれば、本発明の目的を達成する範囲内において、上記以外のプローブ又は公知のプローブを適宜有していてもよい。また、遺伝子多型検出用プローブは、適宜標識化して用いてもよい。

[0121] 本発明の疾患判定用アレイは、あらかじめ準備したプローブを基材に固定する方法のほか、基材上で合成するAffimetrix社の方法で調製することもでき、その調製方法に特に制限はされない。また、プローブを固定する基板にも特に制限はなく、例えばガラスプレートやフィルター等公知のものを用いることができる。また、固定されるプローブの長さや用いる核酸の種類も、遺伝子多型を検出できる限りにおいて、特に制限はない。遺伝子多型を含む領域は、あらかじめPCRで増幅しておくことが感度の点から望ましい。

[0122] 特に、標識したプライマーを用いて遺伝子多型を含む領域を増幅する方法は、感度、簡便さ等の点から好適に用いることができる。たとえば、Hybrigen法においては、ビオチンにて標識したプライマーを用いて遺伝子多型を含む領域を増幅し、これをアレイに添加してハイブリダイズさせたのちに、ハイブリダイズしなかった核酸を洗

浄して除く。ついで、ハイブリダイズしたプローブを、アビシン標識した蛍光色素にて検出する。この方法により遺伝子多型が感度よく検出できる。

[0123] 本発明の疾患判定用アレイには、下記の態様が含まれる：

(A) 図1～9のいずれか一つの図に記載する負(抵抗性)の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するか、または図38～43のいずれか一つの図に記載する負(抵抗性)の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する、動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

[0124] (B) 図10～18のいずれか一つの図に記載される遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するか、図44～47のいずれか一つの図に記載される遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、(A)記載の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

[0125] (C) さらに、図19～27のいずれか一つの図に記載する、正(感受性)の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するか、図63～69のいずれか一つの図に記載する、正(感受性)の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、(A)または(B)に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

[0126] (D) 図28～37のいずれか一つの図に記載される遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するか、図52～55のいずれか一つの図に記載される遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、(A)または(B)記載の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

[0127] (E) 図56～58のいずれか一つの図に記載する負(抵抗性)の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する、心筋梗塞危険度判定用アレイ。

[0128] (F) 図59～62のいずれか一つの図に記載される遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、(E)記載の心筋梗塞危険度

判定用アレイ。

[0129] (G) さらに、図63ー69のいずれか一つの図に記載する、正(感受性)の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、(E)または(F)に記載する心筋梗塞危険度判定用アレイ。

[0130] (H) 図70ー73のいずれか一つの図に記載される遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、(E)または(F)に記載的心筋梗塞危険度判定用アレイ。

[0131] (I) 被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、被験者について検出された遺伝子多型を、疾患と負の関連性を有する遺伝子多型セットと照合して、検出された遺伝子多型セットについて疾患に対する抵抗性を評価するために使用される、(A)乃至(H)のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

[0132] (J) 動脈硬化性疾患と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、図1ー9のいずれかに一つの図に記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであるか、図38ー43のいずれかに一つの図に記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットである、(I)に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

[0133] (K) 被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、被験者について検出された遺伝子多型を、疾患と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型セットと照合して、検出された遺伝子多型のセットについて疾患に対する抵抗性及び感受性を評価するために使用される、(A)乃至(H)のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

[0134] (L) 被験試料から調製したプローブとハイブリダイズさせ、被験者について検出された遺伝子多型を、疾患と負の関連性を有する遺伝子多型のセット及び正の関連性を有する遺伝子多型セットと照合して、検出された遺伝子多型のセットについて得られた負の関連性または正の関連性に対する偏度から、被験者について疾患に対する危険度の高低を評価するために使用される、(A)乃至(H)のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

[0135] (M) 動脈硬化性疾患と負の関連性を有する遺伝子多型のセットが、図1～9のいずれか一つの図に記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであるか、図38～43のいずれか一つの図に記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、且つ動脈硬化性疾患と正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットが、図19～27のいずれかに記載される正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであるか、図48～51のいずれかに記載される正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットである、(L)に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。

[0136] (3) 疾患危険度の判定装置、判定方法及び判定プログラム

本発明に係る疾患危険度の判定装置、判定方法及び判定プログラムは、被験者がどの程度疾患にかかり易いか、若しくはどの程度疾患が進行し易いか(疾患危険度)の判定を行うことができる。以下においては、動脈硬化性疾患を例に説明するが、本発明はこれに限定されず、遺伝子との関連性を有する疾患に適用することができる。その場合、疾患に応じて、その疾患の判定指標(例えば、動脈硬化性疾患であれば頸動脈内膜中膜複合体肥厚度、腎症であれば尿中のアルブミン排泄率、心筋梗塞であれば心電図上の陳旧性(abnormal Q)心筋梗塞波形の有無及び心筋梗塞の既往の有無)を用いて、後述する関連性を評価すればよい。

[0137] (3-1) 動脈硬化性疾患危険度の判定装置、判定方法及び判定プログラム

図75は、本発明に係る動脈硬化性疾患危険度の判定装置(以下、判定装置と記す)を含むシステム全体を示すブロック図である。図75に示したように、病院1に設置された採血手段11及びコンピュータ12、分析機関2に設置された遺伝子多型解析用アレイ21及びコンピュータ22、サービス提供機関3に設置された判定装置31とを備えている。ここで、コンピュータ11、21、及び判定装置31は、インターネットなどの通信回線4に接続されている。

[0138] 判定装置31は、CPU32と、メモリ33と、ハードディスクなどの記録部34と、外部との通信を行う通信インターフェース(以下、I/Fと記す)部35と、キーボードなどの操作部36と、CRTディスプレイなどの表示部37と、入出力I/F部38と、各部間でデータを交換するための内部バス39とを備えている。記録部34には、動脈硬化性疾患に

関連する遺伝子多型(例えば、図10)又は遺伝子多型のセット(例えば、図1)の情報が参照テーブルとして記録されている。

[0139] 判定装置31による危険度判定処理の詳細は後述することとし、ここでは、システム全体の動作の概要を説明する。まず、病院1において、採血手段11によって被験者の血液(以下、被験試料と記す)が採取される。このとき、臨床データ(被験者ID、検査値、病歴情報、採血情報など)がコンピュータ12の記録部に記録される。被験試料は、分析機関2に提供され、遺伝子多型解析用アレイ21を用いて分析され、遺伝子型を有する遺伝子多型が検出される。ここで、遺伝子多型解析用アレイ21には、例えば、上記した動脈硬化性疾患危険度判定アレイを用いることができる。検出された遺伝子多型情報は、一旦コンピュータ22の記録手段に記録され、その後通信回線4を介してサービス提供機関3の判定装置31に送信される。判定装置31は、通信I/F部35を介して遺伝子多型情報を受信し、一旦記録部34に記録する。その後、判定装置31は、受信した遺伝子多型が、予め記録部34に記録されている参照テーブルに含まれているか否かを検索し、その結果に応じて動脈硬化性疾患の危険度を判定する。さらに、判定装置31は、判定結果を、通信回線4を介して病院1のコンピュータ12に送信する。コンピュータ12によって受信された判定結果は、臨床データ(少なくとも被験者ID)と関連させて、コンピュータ12の記録部に記録され、適宜呼び出されて利用(例えば、被験者に提示)される。判定結果を送信する病院1のコンピュータ12を特定する情報は、例えば、病院1のコンピュータ12から、臨床データに含めて送信すればよい。

[0140] 図76は、判定装置31が行う判定処理を示すフローチャートである。以下、図76のフローチャートに従って、判定装置31による危険度判定処理を具体的に示す。尚、以下においては、特に断らない限り、CPU32が行う処理として記載する。また、CPU32は、メモリ33を、ワーク領域や、処理途中のデータを一時記憶する領域として使用し、必要に応じて処理途中及び処理結果のデータを記録部34に記録する。

[0141] ステップS21において、分析機関2から通信回線4経由で、遺伝子多型情報を取得し、記録部34に記録する。ここで、遺伝子多型情報は、遺伝子型を有する遺伝子多型毎に付与した遺伝子多型コードとして伝送され、データ形式は、例えば、依頼元の

病院毎に付与した病院コード及び被験者毎に付与した被験者IDの組の各々に、複数の遺伝子多型コード G_i ($i=1 \sim n$)が対応付けられた形式である。

[0142] ステップS22において、一つの{病院コード、被験者ID}に関する複数の遺伝子多型コード G_i ($i=1 \sim n$)を記録部34から読み出し、遺伝子多型コード G_i が、予め記録部34に記録された参照テーブルに含まれているか否かを判断する。例えば、参照テーブルとして図1に対応させて遺伝子多型コードのセットが記録されているとすると、複数の遺伝子多型コード G_i ($i=1 \sim n$)の中から2つ又は3つの遺伝子多型コード G_i を選択し、それらのセットが、図1に対応する参照テーブルに含まれているか否かを判断し、含まれていれば、そのセットに対応する第1フラグに“1”をセットする(フラグは予め0に設定されている)。また、それらのセットが、図19に対応する参照テーブルに含まれていれば、そのセットに対応する第2フラグに“1”を設定する。

[0143] ステップS23において、第1及び第2フラグが全て0であるか否かを判断し、フラグが全て0、即ち、遺伝子多型コードのセットが参照テーブルに無ければ、ステップS25に移行し、何れかのフラグに0以外の値が設定されれば、ステップS24に移行する。

[0144] ステップS24において、ステップS22の処理の結果に応じて危険度を決定する。決定された危険度は、{病院コード、被験者ID}に対応させて記録部34に記録する。この危険度の決定は、例えば、値が“1”である第1フラグの数n1と、値が“1”である第2フラグの数n2を求め、表1に応じて危険度を決定する。

[0145] 即ち、正の関連性を有する遺伝子多型セットの数n2が負の関連性を有する遺伝子多型セットの数n1よりも多い($n_2 > n_1$)被験者(Case1)は、動脈硬化性疾患に関して高危険度と判定される。また、正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットを有する($n_2 > 0$)が、負の関連性を有する遺伝子多型セットを有しない($n_1 = 0$)被験者(Case2)も、高危険度と判定される。一方、負の関連性を有する遺伝子多型セットの数n1が正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットの数n2より多い($n_1 > n_2$)被験者(Case3)は、低危険度と判定される。また、負の関連性を有する遺伝子多型セットは存在する($n_1 > 0$)が、正の関連性を有する遺伝子多型またはそのセットは存在しない($n_2 = 0$)被験者(Case4)も、低危険度と判定される。

[0146] ステップS25において、全ての{病院コード、被験者ID}に関して終了したと判断するまで、ステップS22～S24の処理を繰り返す。

[0147] 全ての{病院コード、被験者ID}に関して処理が終了すれば、ステップS26において、決定された危険度コード(上記の判定例では、高危険度又は低危険度を表すコード)と被験者IDとを対応させて、通信回線4を介して、病院コードに対応するコンピュータ12に送信する。

[0148] 以上の処理によって、判定装置31による一連の危険度判定処理が完了する。尚、以上の危険度判定処理は、汎用コンピュータを使用して、ハードディスク、CD-ROMなどのコンピュータ読取可能な記録媒体に記録されたコンピュータプログラムを読み出し、または、通信回線を介してコンピュータプログラムを取得し、それをCPUが実行することによって行うことも可能である。

[0149] また、本発明の装置は、上記した判定機能を実現可能なものである限り、必要に応じて、他の手段を適宜追加した装置とすることができる。

[0150] また、ステップS24に示した危険度の判定基準は、表1に限定されず、被験者から検出された遺伝子多型の正の関連性と負の関連性の偏度を求め、正の関連性が有意の場合には、動脈硬化性疾患の危険度が高い(或いは発症)、負の関連性が有意の場合には、動脈硬化性疾患の危険度が低い(或いは非発症)と判定すればよい。尚、偏度は、該当するセットが正／負の参照テーブルに含まれている数の差に限定されず、含まれているセットに応じた重み付け、または含まれている各々の遺伝子多型に応じた重み付けをして算出した値や、さらに臨床データを考慮して算出した値など、種々の値を用いることができる。

[0151] 動脈硬化性疾患危険度の判定に使用する参照テーブルとしては、図1～図36、図38～図55の何れかに対応するテーブルを使用すればよいが、上記したように、本発明に係る疾患危険度の判定装置、判定方法及び判定プログラムの適用対象は、動脈硬化性疾患に限定されない。心筋梗塞危険度の判定に使用する参照テーブルとしては、図56～図73の何れかに対応するテーブルを使用すればよい。

[0152] また、上記では、サービス提供機関の判定装置が、分析機関から取得した被験者の遺伝子多型情報を判定の対象とする場合を説明したが、これに限定されない。過

去に解析された個人の遺伝子多型情報を何らかの記録手段(例えば、個人毎に付与したICカード、メモリカードなどの携帯型記録手段)に記録しておき、これから遺伝子多型情報を読み出して、疾患危険度の判定処理を行ってもよい。生体の遺伝子情報は変わらないので、一度解析された遺伝子多型情報を記録しておけば、参照テーブル又は危険度の判定基準が変更されて判定精度が向上した場合にも、再び遺伝子解析のために採血などを行う必要が無く、被験者の負担が軽減される。

[0153] また、分析機関から取得した個人の遺伝子多型情報を、サービス提供機関のデータベースに個人IDと対応させて記録しておき、各個人に個人IDを通知しておけば、個人IDのみの連絡を受けるだけで、データベースに記録された対応する遺伝子多型を用いて、再度の危険度判定が可能となる。

[0154] また、上記した疾患危険度判定用遺伝子多型決定方法の説明において記載したように、遺伝子多型情報自体をIDとして使用することによって、個人IDを使用することなく、新たに取得した被解析データ(例えば、動脈硬化性疾患であればIMTの測定値)に加えて過去の被解析データを利用することができる。従って、危険度の判定精度の履歴を追跡することや、履歴を考慮した危険度の判定を行うことが可能となる。ここで、被解析データには、疾患指標の値以外に種々の臨床データなどが付加されていてもよい。

[0155] (3-2)動脈硬化性疾患危険度判定方法

以下、動脈硬化性疾患危険度判定方法についてより詳細に説明する。

本発明の動脈硬化性疾患危険度判定方法は、動脈硬化性疾患のかかりやすさや進行しやすさを判定するために使用することができる。好適には、糖尿病患者またはその傾向のある患者(糖尿病境界型)に対して動脈硬化性疾患の危険度(かかりやすさ、進行のしやすさなど)を判定するために使用することができる。

[0156] 本発明に係る動脈硬化性疾患危険度判定方法は、(b)被験試料について検出された遺伝子多型を、動脈硬化性疾患の判定指標となる“頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)”と負の関連性を有する遺伝子多型セットと照合する工程を有することを特徴とする。なお、IMTと負の関連性を有する遺伝子多型セットとしては、好ましくは図1-9いずれか一つの図に記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少

なくとも1つのセット、または図38～43のいずれか一つの図に記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットを挙げることができる。

[0157] 本発明の判定方法には、動脈硬化性疾患の判定指標に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットと照合する工程と、動脈硬化性疾患の判定指標に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットと照合する工程とを組み合わせて実施する方法が含まれる。即ち、上記(b)の工程に加えて、(b')工程として被験試料について検出された遺伝子多型を、IMTと正の関連性を有する遺伝子多型セットと照合する工程、及び(c)工程として上記(b)と(b')の結果から、検出された遺伝子多型について、負の関連性と正の関連性とを対比してその偏度を算出する工程を有する、判定方法である。なお、ここでIMTと正の関連性を有する遺伝子多型セットとしては、好ましくは図19～27のいずれか一つの図に記載される正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型または遺伝子多型セット、及び図48～51のいずれか一つの図に記載される正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型セットを挙げができる。

[0158] また、本発明の判定方法は、上記工程(b)または(b')に先立ち、(a)被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有することができる。かかる検出工程(a)は、図37に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる2または3以上の遺伝子多型を対象とした検出工程とすることができる。

[0159] 検出工程(a)は、図10～18のいずれか一つの図に記載される、負の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型の存在、及び図28～37のいずれか一つの図に記載される、正の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型の存在を検出する工程を有することができる。具体的には、図10及び図19に記載される遺伝子多型、図11及び図20に記載される遺伝子多型、図12及び図21に記載される遺伝子多型、図13及び図22に記載される遺伝子多型、図14及び図23に記載される遺伝子多型、図15及び図24に記載される遺伝子多型、図16及び図25に記載される遺伝子多型、図17及び図26に記載される遺伝子多型、または、図18及び図27に記載される遺伝子多型の存在を検出する工程とすることができる。

[0160] また検出工程(a)は、図38～43のいずれか一つの図に記載される、負の遺伝子多

型セットを構成する遺伝子多型の存在、及び図48～51のいずれか一つの図に記載される、正の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型の存在を検出する工程を有するものであってもよい。具体的には、図38及び図48に記載される遺伝子多型、図39及び図49に記載される遺伝子多型、図40及び図50に記載される遺伝子多型、図41及び図51に記載される遺伝子多型、図42及び図51に記載される遺伝子多型、または、図43及び図51に記載される遺伝子多型の存在を検出する工程とすることができる。

[0161] 検出工程(a)は、上記本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイを利用するこことにより、高い精度で実施することができる。即ち、検出工程(a)は、本発明の疾患判定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程とすることができる。

[0162] 前記検出工程(a)においては、被験者の遺伝子型を検出する方法であればいかなる方法も使用することができる。一般的な方法としては、被験者の血液、痰、皮膚、気管支肺胞洗浄液、その他の体液、あるいは組織等、DNAを含むものを被験試料として用いる。解析方法としては多くの方法が知られており、例えばシーケンス法、PCR法、ASP-PCR法、TaqMan法、インベーダーアッセイ法、MALDI-TOF/MS法、分子ビーコン法、ライゲーション法などを例示することができる(Clin. Chem. 43 : 1114-1120, 1997)。なお、シーケンス法とは、遺伝子多型を含むDNA領域を直接にシーケンスする方法である。PCR法においては、遺伝子多型に特異的なプライマーをもちいて、ある遺伝子多型のみを特異的に増幅する。PCR法においては、もっとも3'側に遺伝子多型の核酸を配置するのが一般的であるが、Allele Specific Primer(ASP)-PCR法のように、3'末端側から2番目に遺伝子多型を有するプライマーを配置する方法などのように、遺伝子多型をプライマーのどの領域に置くか、また、検出する遺伝子以外にどのような核酸配列を入れるかなどプライマーのデザインには、遺伝子多型を識別できる限り、特に制限はない。TaqMan法において蛍光色素と消光物質により両端を標識したアレル特異的プローブを標的部位にハイブリダイズさせて、この部位を含む領域を増幅するように設計したプライマーでPCR反応を行う。プライマーからのPCR反応がこのアレル特異的プローブがハイブリダイ

ズした領域に達すると、Taqポリメラーゼの5'プライムスクレアーゼ活性によりハイブリダイズしたプローブの5'末端に存在する蛍光色素が切断され、消光物質から離ることにより蛍光が生ずる。この手法により、アレル特異的プローブがどの程度ハイブリダイズしていたかがわかる。インベーダー・アッセイ法においては、鑄型の遺伝子多型部位から5'側に特異的配列を持ち、3'側にフラップ配列を持つアレルプローブと、鑄型の遺伝子多型部位からの3'側の特異的配列を有するインベーダープローブ、さらに、フラップ配列に相補的な配列を含むFRETプローブとの3種類のオリゴヌクレオチドを使い、TaqMan法と同様の原理にてどのアレルプローブがハイブリダイズしたかを特定できる。MALDI-TOF/MS法においては、遺伝子多型部位に隣接するプライマーを作成してこの領域を増幅させた後、遺伝子多型部位の1塩基のみをddNTPを用いて増幅する。ついで、MALDI-TOF/MSを用いて、付加したddNTPの種類を識別することにより遺伝子多型を同定する。Hybrigene法などのDNAチップ法と総称される方法においては、アレイ上に遺伝子多型を含むオリゴヌクレオチドプローブを配置し、PCR増幅させたサンプルDNAとのハイブリダイゼーションを検出する。

[0163] 本発明の判定方法において、動脈硬化性疾患危険度の判定は、例えば、以下のように行うことができる。

[0164] [表2]

	正の関連性を有する遺伝子多型セットの数		負の関連性を有する遺伝子多型セットの数		
Case 1	+++	>	-	→	高危険度
Case 2	+++	>	0	→	高危険度
Case 3	+	<	— — —	→	低危険度
Case 4	0	<	— — —	→	低危険度

[0165] 例えば、被験試料について検出された遺伝子多型を、動脈硬化性疾患の判定指標であるIMTと負の関連性を有する遺伝子多型セット及び正の関連性を有する遺伝子多型セットと照合した場合において、正の関連性を有する遺伝子多型セットのトータル数が負の関連性を有する遺伝子多型セットのトータル数よりも多い被験者(Case 1)は、動脈硬化性疾患高危険度例と判定される。また、正の関連性を有する遺伝子多型セットは存在するものの、負の関連性を有する遺伝子多型セットは有しない被験

者(Case2)も、動脈硬化性疾患高危険度例と判定される。一方、負の関連性を有する遺伝子多型セットのトータル数が正の関連性を有する遺伝子多型セットのトータル数より少ない被験者(Case3)は、動脈硬化正疾患低危険度例と判定される。また、負の関連性を有する遺伝子多型セットは存在するものの、正の関連性を有する遺伝子多型セットは存在しない被験者(Case4)も、動脈硬化性疾患低危険度例と判定される。

[0166] 即ち、被験者から検出された遺伝子多型について正の関連性(感受性)と負の関連性(抵抗性)の偏度を求め、正の関連性が高い場合には動脈硬化性疾患の危険度が高い(或いは発症)、負の関連性が高い場合には動脈硬化性疾患の危険度が低い(或いは非発症)と判定できる。

[0167] 本発明の判定方法を利用することにより、高い精度で動脈硬化性疾患の危険度についての判定結果を得ることができる。

[0168] 例えば、被験者について検出した遺伝子多型をもとに、当該被験者を動脈硬化性疾患低危険度例または動脈硬化性疾患高危険度例と判断した場合に、当該被験者が臨床的な所見から、非動脈硬化疾患例または動脈硬化疾患例と判断される(判断結果が一致する)割合が60%以上、好ましくは65%以上、より好ましくは70%以上となり、また一致しない割合が45%以下、好ましくは40%以下、より好ましくは45%以下となるようなものであれば、高精度な判定結果として評価することができる。なお、臨床的な所見としては、例えば、この場合の臨床的所見としては、例えば被験者の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)が1.1mm未満を非動脈硬化疾患例、IMTが1.1mm以上を動脈硬化疾患例とする方法を例示することができる。また、他の方法として、重回帰分析における頸動脈内膜中膜複合体の平均肥厚度の増分(Δ IMT)が0.2mm以上の場合、または、重回帰分析における頸動脈内膜中膜複合体の最大肥厚度の増分(Δ PIMT)が0.3mm以上の場合を動脈硬化疾患例とし、それ以外の場合を非動脈硬化疾患例とする方法を用いることもできる。

[0169] なお、動脈硬化疾患例および非動脈硬化疾患例の集団は、いずれも糖尿病であって、心筋梗塞病歴がない疾患例の集団と設定することが好ましい。また、被験者から検出する遺伝子多型は、効率性等の観点から、2または3の遺伝子多型の組み合

せを有するものであることが好ましい。

[0170] 本発明の動脈硬化性疾患危険度の判定方法は、更に(d)工程として、(c)工程で得られた偏度について、さらに重み付けして、偏度の程度(すなわち、危険度の程度)を決定する工程を有するものであってもよい。

[0171] ここで、重み付けに使用される因子としては、例えば、疾患(またはその程度)と密接に関係する臨床的所見(疾患判定指標として使用されるもの)を挙げることができる。なお、重み付けに際しては、遺伝子多型と上記因子との関係を予め解析しておき、関連性やその程度を設定しておくことが好ましい。好ましくは、遺伝子多型または遺伝子多型セットと疾患(またはその程度)と密接に関係する臨床的所見との間に有意な正又は負の関連性を有する頻度をオッズ比で設定する方法、有意な正又は負の関連性を有するか否かを1か0かで設定する方法、等を挙げができる。

[0172] 例えば、動脈硬化性疾患の場合、密接に関係する臨床的所見としては、頸動脈の硬化度を挙げができる。そして頸動脈の硬化度を示す指標としては、例えば、頸動脈の肥厚度を挙げができる。かかる頸動脈の肥厚度を計測する方法としては、特に制限はないが、超音波断層装置による頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)の測定が一般的である。当該方法は、超音波的に到達可能な頸動脈の肥厚度を計測する無侵襲かつ定量的計測法である。前記超音波断層装置は、7. 5MHz以上の中心周波数のリニア型パルスエコープローブを有するものを使用することが望ましい。頭蓋外頸動脈は皮下浅層に存在すため、7. 5MHz以上の周波数のものが使用可能で、高解像度(距離分解能0. 1mm)を得ることができる。但し、これは一例である。

[0173] 血管壁は、血管内腔側の1層の低エコー輝度部分と、その外の高エコー輝度層の2層構造としてエコー像上解析される。本発明者らは104例の健常例の観察より、総頸動脈のIMTが10歳代より70歳代まで加齢とともにほぼ直線的に増加し、その肥厚度は1. 0mmを越えないことを確認している。健常人の総頸動脈IMTは年齢より次式の如く求められる：

$$\text{IMT} = 0.06 \times \text{Age} + 0.3 \quad (3 < \text{Age} < 80 \text{ yr})$$

[0174] 上記頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)以外の頸動脈の硬化度を示す指標と

しては、IMTの最大値を表す最大IMT(Max-IMT)、IMTの平均値を表す平均IMT(AvgIMT)、plaquescore(PS)、頸動脈ステイフネス等があり、これらの各指標についても種々の計測方法が確立されている。前斜位、側面、後斜位の各縦断像で最大の内膜中膜肥厚度をMax-IMTとし、該Max-IMTを示す部位を中心として中枢側1cmおよび遠位側1cmの計3ポイントの平均をAvgIMTとする方法；左右の総頸動脈(common carotid:CC)から頸動脈分岐部、内頸動脈(internal carotid:IC)の3縦断面の皮膚に対する近位壁(near wall)および遠位壁(far wall)の合計12の肥厚度の中、最大値をAvgIMTとする方法；また、左右の肥厚度の平均をAvgIMTとする方法などである。さらに、far wallの一定区画の平均肥厚度をmean IMTとする方法もある。また、一側の頸動脈の分岐部より中枢側10mmのfar wallの肥厚度を指標とすることもある。

- [0175] プラクスコア(PS)は、分岐部を基準として15mmずつ頸動脈を4区画に区分し、各々の部位での1.1mm以上のプラク厚の左右頸動脈両方での総和をいう。また、上述の3~4区画の各部位でのプラク(IMT1. 1cm以上)の数の総和をプラクナンバー(PN)と呼んで指標とすることもある。
- [0176] 頸動脈ステイフネスは、収縮期および拡張期の頸動脈の径から計測される数値である。一側の頸動脈の分岐部より中枢側10mmのfar wallの肥厚度を指標とする方法は、測定が簡便であり、総頸動脈には病変が少ないとより測定誤差が少ないといわれる。IMTは、頸動脈の最大の病変を示す指標である。PSは、動脈硬化の進展した頸動脈の全体像を示すことができるが、非進展例(肥厚度が1.1mm未満)では、0となる点で不利である等、測定する対象、疾患により好適な指標が異なる。糖尿病や高脂血症を伴う場合には、頸動脈壁は比較的に均一に肥厚するが多く、AvgIMTやmean IMTが重要な指標になるが、高血圧症を伴う場合は、プラクを認めることが多く、PS、PNおよびMaxIMTが有効な指標となる。
- [0177] 動脈硬化性疾患と密接に関係する臨床的所見としては、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量を擧げることもできる。頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量として、平均IMTの増分(Δ IMT)や最大IMTの増分(Δ PIMT)等を指標として用いることができる。中でも Δ IMTは、総合的に動脈硬化性疾患の危険度を表すものとして

特に好ましい指標である。頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量と動脈硬化性疾患との関連性については、多くの報告がなされており、特に Δ IMTについては、 Δ IMTが0.339mm増加するごとに心筋梗塞のオッズが4.9倍になることが知られている(Yamasaki. Diabetes Care 2000 (9))。ゆえに、 Δ IMTは、動脈硬化性疾患と密接に関係する臨床的所見として位置づけられ、これを用いる方法は、極めて有効に動脈硬化性疾患の危険度を判定しうるものである。なお、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量は、そのまま、動脈硬化性疾患の危険度の評価に利用することができるが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量から、適宜関数を用いて上記評価に利用してもよい。

- [0178] 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加量(Δ IMTおよび Δ PIMT等)は、集団より計測されたIMT値またはPIMT値から重回帰分析の方法により計算される偏回帰係数により表すことができる。
- [0179] また、本発明の動脈硬化性疾患危険度判定方法は、さらに被験者の臨床的所見や疾患と密接に関係する環境因子から動脈硬化危険度を決定する危険度決定工程をさらに含んでいてもよい。
- [0180] 被験者の臨床的所見によれば、それだけで、測定時における被験者の動脈硬化性疾患の状態がわかり、また臨床的所見や環境因子からも発病の危険性は予測できるが、前述する本発明の方法と組合せることによって、被験者について現状を確認しながら、被験者が有する固有の動脈硬化性疾患の危険度に基づいて、将来の発病の危険性および進行しやすさを予測することができる。特に、まだ測定時点においては肥厚が進んでいない若年齢の被験対象において、将来の危険度を予測できれば、危険度が高い場合には生活習慣の改善などの予防を行うことができ、動脈硬化性疾患の発病を防ぐことができる。
- [0181] 動脈硬化性疾患と関連する環境因子としては、年齢、性別、高血圧、肥満、喫煙歴、ヘモグロビンAlc値、糖尿病や高脂血症の罹患歴やその期間等が報告されている。
- [0182] Vitelli らは、動脈硬化危険度調査(ARIC Study)において、208例の頸動脈肥厚を有する(平均IMT、1.21 mm)非糖尿病者と208例の肥厚を有さない(平均IMT

、0.63 mm)非糖尿病者を比較し、ヘモグロビンA1cの1%の増加が動脈硬化のリスクを1.77倍高めるとの推計結果を報告している(Vitelli LL. Diabetes Care 1997; 20: 1454-8)。喫煙は動脈硬化の危険因子とされているが、住民を対象とした動脈硬化危険度調査(ARIC Study)で喫煙歴とIMTの強い相関性が示され、糖尿病あるいは高血圧患者では喫煙がさらに強い促進因子となることを示されている(Howard G, JAMA 1998; 279: 119-24.)。Sutton-Tyrrellらは、同年代の閉経前と閉経後女性のIMTとplaques病変を検索し、閉経により平均IMTは0.69→0.77mm、plaquesを認める女性は25→54%へと有意に増加することより、閉経が女性の動脈硬化を促進することを報告している(Sutton-Tyrrell K, Stroke 1998; 29: 1116-21)。

[0183] 動脈硬化の原因として、また種々の感染症の関与が考えられている。Nietoらは、動脈硬化危険度調査(ARIC Study)でIMT進展群と非進展群を抽出し、サイトメガロウイルスの抗体価を検索したところ、抗体価が20以上の症例の抗体価4未満群に対するオッズ比は5.3と有意に高く、動脈硬化の進展因子としてのサイトメガロウイルスの可能性を示唆している(Nieto FJ, Circulation 1996; 94: 922-7)。

[0184] 本発明者は以前に、1型糖尿病、2型糖尿病、境界型症例のIMTを従属変数として重回帰分析を行い、1型糖尿病者(30才未満)では、年齢、糖尿病罹病期間、ヘモグロビンA1c値が独立した危険因子であること、2型糖尿病患者(30才以上)では、年齢、ヘモグロビンA1c値、nonHDLコレステロール、収縮期血圧、喫煙歴が独立した危険因子であること、境界型糖尿病者では、加齢以外に収縮期血圧、喫煙が危険因子であることを報告している(Yamasaki Y, Diabetes 1994; 43: 634-639)。

[0185] 前記環境因子の中でも特に年齢、性別、糖尿病罹病期間およびヘモグロビンA1c値が重要である。

[0186] 本発明の動脈硬化性疾患危険度判定方法は、疾患危険度を与える遺伝子多型が存在していても、疾患に抵抗性を与える遺伝子多型の存在によりその危険度が相殺されること、並びに単一の遺伝子多型では疾患に抵抗性を与えない場合でも、複数の遺伝子多型が組み合わざって存在することにより、疾患に抵抗性を与えるという知見に基づくものである。よって、本発明の方法は、疾患の危険判定に、遺伝子多型を、組合せ物(セット)として動脈硬化性疾患危険度に抵抗性を与える因子として捉え、

そして当該抵抗性因子と感受性因子を組み合わせて疾患の発症危険度を判定することという特徴を有し、これにより精度の高い判定が可能にしたものである。特に本発明の動脈硬化性疾患危険度判定方法は、疾患判定指標として、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度という健常者においても疾患有する者においても同様に定量的に計測可能な指標を採用し、当該指標と遺伝子多型との関係を精査し、遺伝子多型セットと肥厚度との正及び負の関係を適切に指標化することにより、より高い精度を実現した判定方法である。

[0187] (3-3) 心筋梗塞危険度判定方法

本発明の心筋梗塞危険度判定方法は、心筋梗塞のかかりやすさや進行しやすさを判定するために使用することができる。好適には、糖尿病患者またはその傾向のある患者(境界型糖尿病)に対して心筋梗塞の危険度(かかりやすさ、進行のしやすさなど)を判定するために使用することができる。

[0188] 本発明に係る心筋梗塞危険度判定方法は、(b)被験試料について検出された遺伝子多型を、心筋梗塞の判定指標と負の関連性を有する遺伝子多型セットと照合する工程を有することを特徴とする。心筋梗塞の判定指標としては、例えば前述するように、心電図上での陳旧性心筋梗塞の波形の有無や心筋梗塞の既往歴を挙げることができる。心筋梗塞の判定指標と負の関連性を有する遺伝子多型セットとしては、好ましくは図56～58いずれか一つの図に記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットを挙げることができる。

[0189] 本発明の判定方法には、心筋梗塞の判定指標に対して負の関連性を有する遺伝子多型セットと照合する工程と、心筋梗塞の判定指標に対して正の関連性を有する遺伝子多型セットと照合する工程とを組み合わせて実施する方法が含まれる。即ち、上記(b)の工程に加えて、(b')工程として被験試料について検出された遺伝子多型を、心筋梗塞の判定指標と正の関連性を有する遺伝子多型セットと照合する工程、及び(c)工程として上記(b)と(b')の結果から、検出された遺伝子多型について、負の関連性と正の関連性とを対比してその偏度を算出する工程を有する、判定方法である。なお、ここで心筋梗塞の判定指標と正の関連性を有する遺伝子多型セットとしては、好ましくは図63～69のいずれか一つの図に記載される正の遺伝子多型セット

の群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型セットを挙げることができる。

[0190] また、本発明の判定方法は、動脈硬化性疾患の危険度判定方法と同様に、上記工程(b)または(b')に先立ち、(a)被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有することができる。かかる検出工程(a)は、図37に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる2または3以上の遺伝子多型を対象とした検出工程とすることができる。かかる検出工程(a)は、図58～62のいずれか一つの図に記載される、負の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型の存在、及び図70～73のいずれか一つの図に記載される、正の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型の存在を検出する工程を有することができる。具体的には、図59及び図70に記載される遺伝子多型、図60及び図71に記載される遺伝子多型、図61及び図72に記載される遺伝子多型、または、図62及び図73に記載される遺伝子多型の存在を検出する工程とすることができる。

[0191] 検出工程(a)は、上記本発明の心筋梗塞危険度判定用アレイを利用することにより、高い精度で実施することができる。即ち、検出工程(a)は、本発明の疾患判定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程とすることができる。

[0192] なお、本発明の心筋梗塞危険度判定方法は、上記動脈硬化性疾患危険度判定方法と同様に、更に(d)工程として、(c)工程で得られた偏度について、さらに重み付けて、偏度の程度(すなわち、危険度の程度)を決定する工程を有するものであってもよいし、さらに被験者の臨床的所見や疾患と密接に関係する環境因子から心筋梗塞危険度を決定する危険度決定工程をさらに含んでいてもよい。

[0193] 本発明の心筋梗塞危険度判定方法は、上記動脈硬化性疾患危険度判定方法と同様の方法で実施できるが、かかる方法を利用することにより、高い精度で心筋梗塞の危険度についての判定結果を得ることができる。

[0194] 本発明の判定方法には下記の態様が含まれる：

(A) (b)被験試料について検出された遺伝子多型を、疾患判定指標と負の関連性を有する遺伝子多型又は負の関連性を有する遺伝子多型セットと照合する工程、
を有する疾患危険度の判定方法。

[0195] (B)更に、

(b') 疾患判定指標と正の関連性を有する遺伝子多型又は正の関連性を有する遺伝子多型セットと照合する工程、及び
(c) (b') の結果から、検出した遺伝子多型のセットについて、負の関連性と正の関連性とを対比してその偏度を算出する工程
を有する(A)に記載する疾患危険度の判定方法。

[0196] (C) 更に、(d) 得られた偏度から疾患危険度を評価する工程を有する(B)に記載する疾患危険度の判定方法。
(D) 対象の疾患が動脈硬化性疾患であって、疾患判定指標と負の関連性を有する遺伝子多型セットとして、図1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセット、または図38～43のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットを用いる、(A)乃至(D)のいずれかに記載する疾患危険度の判定方法。
(E) 対象の疾患が、動脈硬化性疾患であって、
(1) 疾患判定指標と負の関連性を有する遺伝子多型セットが、図1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、且つ疾患判定指標と正の関連性を有する遺伝子多型又は正の関連性を有する遺伝子多型セットが、図19～27のいずれかに記載される正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型セットであるか、または
(2) 疾患判定指標と負の関連性を有する遺伝子多型セットが、図38～43のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、且つ疾患判定指標と正の関連性を有する遺伝子多型または正の関連性を有する遺伝子多型セットが、図48～51のいずれかに記載される正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型セットである、(B)乃至(D)のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

[0197] (F) 工程(b)または(b')に先立ち、(a) 被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する(A)乃至(E)のいずれかに記載する疾患危険度の判定方法。

[0198] (G) 検出工程(a)が、図37に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる2または3以上の遺伝子多型を対象とした検出工程である(F)に記載する疾患危険度の判定

方法。

[0199] (H) 対象の疾患が、動脈硬化性疾患であって、

検出工程(a)が、本発明の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブと、アレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である(F)または(G)に記載する疾患危険度の判定方法。

[0200] (I) 対象の疾患が、心筋梗塞であって、

検出工程(a)が、本発明の心筋梗塞危険度判定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブと、アレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である(F)に記載する疾患危険度の判定方法。

[0201] (J) 動脈硬化疾患例および非動脈硬化疾患例の集団が、いずれも糖尿病であって、心筋梗塞病歴がない疾患例の集団である(A)乃至(I)のいずれかに記載する疾患危険度判定方法。

[0202] (4) 疾患有効薬剤選定方法

本発明には、被験対象から検出された遺伝子多型が該当する分類から、各被験者の特性に応じた有効な薬剤を選定する方法も含まれる。当該方法は被験対象から検出された遺伝子多型に基づき、該遺伝子多型の分類から適用可能と考えられる薬剤を選定することによって行われる。遺伝子多型の分類は、上記a)～j)の分類を用いることができる。

[0203] 具体的に、制限されないが、

- a) 脂質関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、スタチンが挙げられる。
- b) 血圧関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、ACE阻害薬及びアンギオテンシンII受容体阻害薬が挙げられる。
- d) インスリン抵抗性関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、インスリン感受性改善剤が挙げられる。
- f) 酸化ストレス関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、抗酸化剤が挙げられる。

g) 炎症反応関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、免疫抑制剤及びスタチンが挙げられる。

h) 凝固線溶系関連遺伝子多型群に属する遺伝子多型に対する有効薬剤としては、抗血小板剤が挙げられる。

[0204] その他、MMP-12(A-82G)、mmp-9=Gelatinase B(C-1562T)、MMP7(C-153T)などの遺伝子多型が検出された場合には、有効薬剤として抗プロテアーゼを用いてよい。被検対象から複数の遺伝子多型が検出された場合には、上記薬剤を2種以上併用して用いることもできる。

[0205] このように、被験者の遺伝子多型に応じた適切な薬剤を選定することにより、被験対象の体質又は特徴に応じた疾患の予防、治療又は予後の対応などを行うことが可能になる。

[0206] (5) 疾患抵抗性因子顕在化方法または疾患危険度顕在化方法
本発明は、別の角度から、被験者が保有する疾患抵抗性因子を顕在化する方法、並びに被験者が保有する疾患危険度を顕在化する方法を提供するものである。

[0207] 本発明に係る疾患抵抗性因子顕在化方法は、

(i) 被験試料において検出された遺伝子多型を、疾患判定指標と負の関連性を有する遺伝子多型または遺伝子多型セットと照合する工程、
(ii) (i)の結果に基づき、被験試料における疾患抵抗性因子を顕在化させる工程を有するものである。これらの工程を含む限りにおいて、他の付加的ないかなる工程を有していても本発明に含まれる。

[0208] (ii)の顕在化工程は、被験試料において検出された遺伝子多型が、疾患判定指標と負の関連性を有する遺伝子多型または遺伝子多型セットのどれかに該当するか否かを明らかにすることによって行われる。

[0209] 例えば、対象とする疾患が動脈硬化性疾患(好ましくは、糖尿病に起因する動脈硬化性疾患)である場合、(i)の工程は、被験試料において検出された遺伝子多型を、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)と負の関連性を有する遺伝子多型または遺伝子多型セットと照合することによって行われる。かかる遺伝子多型セットとしては、図1-9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも

1つのセット、または図38～43のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットを挙げることができる。

[0210] また、例えば、対象とする疾患が心筋梗塞(好ましくは、糖尿病に起因する心筋梗塞)である場合、(i)の工程は、被験試料において検出された遺伝子多型を、心筋梗塞の判定指標と負の関連性を有する遺伝子多型または遺伝子多型セットと照合することによって行われる。かかる遺伝子多型セットとしては、図56～58のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットを挙げができる。

[0211] また、上記顕在化方法においては、工程(i)に先立ち、(0)被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有することができる。

[0212] 検出工程(0)は、図37に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる少なくとも2の遺伝子多型を対象とした検出工程とすることができる。対象とする疾患が動脈硬化性疾患(好ましくは、糖尿病に起因する動脈硬化性疾患)である場合は、検出対象とする遺伝子多型として、図10～18から選択されるいずれかの図に記載される遺伝子多型、または図44～47から選択されるいずれかの図に記載される遺伝子多型を用いてよい。対象とする疾患が心筋梗塞(好ましくは、糖尿病に起因する心筋梗塞)である場合は、検出対象とする遺伝子多型として、図59～62から選択されるいずれかの図に記載される遺伝子多型を用いてよい。

[0213] 検出工程(0)は、前述する発明の疾患危険度判定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出することによって行うことができる。また、被験試料は特に制限されないが、糖尿病患者であって、動脈硬化性疾患の病歴または心筋梗塞病歴がない被験者の生体試料である場合に、より本発明による利益を享受することができる。

[0214] ヒトゲノムには、極めて多くの遺伝子多型があり、そのうちのひとつだけでは、オッズ比が低く、また、頻度も限られているため、疾患危険度を予測することは不可能である。したがって、それらの遺伝子多型をばらばらに見ていたのでは、個人が有する遺伝子多型のなかに組合せとして内在している疾患と関連する因子を見つけることはできない。本発明においては、多数の母集団における解析により、疾患判定指標と

の間に有意な負の関連性を有する複数の遺伝子多型セットが存在することが明らかになったことに基づき、それらの遺伝子多型セットを疾患抵抗性因子として位置づけ、被験試料におけるこれらの特定の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型の存在を選択的に明らかにしたときに、はじめて、疾患抵抗性因子を顕在化させることができる。顕在化された疾患抵抗性因子は、疾患危険度判定の情報として、極めて価値が高いものである。なお、ここで、「選択的に明らかにする」とは、無数ある遺伝子多型の組合せのうち特定のものを選択して明らかにすることである。

[0215] また、顕在化工程としては、単に、該複数の遺伝子多型の、組合せにかかる遺伝子型セットを一体として明らかにすることのほか、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、疾患抵抗性因子(疾患抵抗性遺伝子多型セット)に該当するか否か(例えば0か1か)により、また、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、疾患抵抗性因子(疾患抵抗性遺伝子多型セット)に該当する場合に、その遺伝子多型セットと疾患判定指標との間に有意な負の関連性を有する頻度のオッズ比により表すことも含まれる。また、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、疾患抵抗性遺伝子多型セットに該当する場合に、疾患抵抗性遺伝子多型セットに固有の疾患判定指標の増加抑制により表わすことも含まれる。すなわち、該被験対象の遺伝子多型における疾患抵抗性遺伝子多型セットを顕在化できる方法であれば、特に制限は無い。

[0216] また、本発明に係る疾患危険度顕在化方法は、
(i') 被験試料について検出された遺伝子多型を、疾患判定指標と負の関連性を有する遺伝子多型または遺伝子多型セット、並びに疾患判定指標と正の関連性を有する遺伝子多型または遺伝子多型セットと照合する工程、及び
(ii') (i') の結果に基づき、被験試料における疾患抵抗性因子または感受性因子を顕在化させる工程を有するものである。

[0217] 該工程を含む限りにおいて、他の付加的ないかなる工程を有していても本発明に含まれる。

[0218] 上記危険度顕在化方法は、さらに、(iii') 被験試料について顕在化された疾患抵抗性因子と感受性因子との偏度を算出する工程も有するものとすることができる。

[0219] 例えば、対象とする疾患が動脈硬化性疾患(好ましくは、糖尿病に起因する動脈硬化性疾患)である場合、(i')の工程は、被験試料において検出された遺伝子多型を、動脈硬化性疾患の判定指標である「頸動脈内膜中膜複合体肥厚度」(IMT)と負の関連性を有する遺伝子多型または遺伝子多型セット、並びにIMTと正の関連性を有する遺伝子多型または遺伝子多型セットと照合することによって行われる。ここで負の関連性を有する遺伝子多型セットとしては、図1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セット、または図38～43のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットを、正の関連性を有する遺伝子多型または遺伝子多型セットとしては、図19～27のいずれかに記載される正の遺伝子多型セット、または図48～51のいずれかに記載される正の遺伝子多型セットを挙げることができる。

[0220] また、例えば、対象とする疾患が心筋梗塞(好ましくは、糖尿病に起因する心筋梗塞)である場合、(i')の工程は、被験試料において検出された遺伝子多型を、心筋梗塞の判定指標と負の関連性を有する遺伝子多型または遺伝子多型セット、並びに心筋梗塞の判定指標と正の関連性を有する遺伝子多型または遺伝子多型セットと照合することによって行われる。ここで負の関連性を有する遺伝子多型セットとしては、図38～43のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットを、正の関連性を有する遺伝子多型または遺伝子多型セットとしては、図50～53のいずれかに記載される正の遺伝子多型、または遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットを挙げることができる。

[0221] また、工程(1')に先立ち、(0')被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有することもできる。検出工程(0')は、図38に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる少なくとも2の遺伝子多型を対象とした検出工程とすることができる。対象とする疾患が動脈硬化性疾患(好ましくは、糖尿病に起因する動脈硬化性疾患)である場合、検出工程(0')は、例えば、図10及び図28記載の遺伝子多型、図11及び図29記載の遺伝子多型、図12及び図30記載の遺伝子多型、図13及び図31記載の遺伝子多型、図14及び図32記載の遺伝子多型、図15及び図33記載の遺伝子多型、図16及び図34記載の遺伝子多型、図17及び図35記載の遺伝子多型、または、図18及び図36記載の遺伝子多型の存在を検出する工程、または図38及び図48記載

の遺伝子多型、図39及び図49記載の遺伝子多型、図40及び図50記載の遺伝子多型、図41及び図51記載の遺伝子多型、図42及び図51記載の遺伝子多型、または、図43及び図51記載の遺伝子多型の存在を検出する工程とすることができる。

- [0222] また対象とする疾患が心筋梗塞(好ましくは、糖尿病に起因する心筋梗塞)である場合、検出工程(0')は、例えば、図59及び図70記載の遺伝子多型、図60及び図71記載の遺伝子多型、図61及び図72記載の遺伝子多型、または図62及び図73記載の遺伝子多型の存在を検出する工程とすることができる。
- [0223] また、検出工程(0')は、上記本発明に係る疾患危険度判定用アレイ上で、検体試料から調製したプローブとアレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程とすることができる。
- [0224] また、被験試料は、糖尿病であって動脈硬化性疾患または心筋梗塞病歴がない被験者の生体試料と設定すると、本発明の効果をより有効に利用することができる。
- [0225] 前述するように、本発明は、多数の母集団における解析により、疾患判定指標との間に有意な負及び正の関連性を有する複数の遺伝子多型のセットが存在することを見いだし、更にそれらをそれぞれ疾患抵抗性因子及び疾患感受性因子として位置づけ、被験試料に存在する、これらの2つに分類される遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型の双方を組合合わせて評価したときに、はじめて、被験者の疾患危険度が顕在化できることができることが見出したことに基づく。
- [0226] 顕在化された疾患抵抗性因子(疾患抵抗性遺伝子多型セット)及び疾患感受性因子(疾患感受性遺伝子多型セット)の組合せは、疾患危険度判定の情報として、極めて価値が高いものである。
- [0227] 顕在化工程としては、単に、該複数の遺伝子多型の、組合せにかかる遺伝子型のセットを一体として明らかにすることのほか、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、所望の疾患遺伝子多型セットに該当するものであるか否かにより、また、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、所望の疾患遺伝子多型セットに該当する場合に、疾患関連遺伝子多型セットに固有の疾患判定指標との間に有意な負または正の関連性を有する頻度のオッズ比により表すことも含まれる。また、選択的に明らかにされた複数の遺伝子多型の遺伝子型が、所望の疾患

遺伝子多型セットに該当する場合に、疾患遺伝子多型セットに固有の疾患判定指標の増加度または増加抑制度により表わすことも含まれる。すなわち、被験対象の遺伝子多型について、疾患遺伝子多型セットの抵抗性及び感受性を判断し顕在化できる方法であれば、特に制限は無い。

[0228] (6) 遺伝子マーカー

(6-1) 動脈硬化性疾患抵抗性または動脈硬化性疾患感受性を示す遺伝子マーカー

本発明は、動脈硬化性疾患抵抗性を示す遺伝子マーカーを提供する。当該遺伝子マーカーは、被験試料について、動脈硬化性疾患抵抗性の遺伝子多型の検出および選択に好適に用いることができる。かかる遺伝子マーカーは、負(抵抗性)の遺伝子多型または遺伝子多型セットの中から選択される少なくとも一つの遺伝子多型を含んでなるものである。具体的には、図1～9のいずれかに記載の負の遺伝子多型セット群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型、または図38～43のいずれかに記載の負の遺伝子多型セット群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む。

[0229] また、本発明は、動脈硬化性疾患感受性を示す遺伝子マーカーをも提供する。当該遺伝子マーカーは、被験試料について動脈硬化性疾患感受性の遺伝子多型の検出に好適に用いることができる。かかる遺伝子マーカーは、正(感受性)の遺伝子多型または遺伝子多型セットの中から選択される少なくとも一つの遺伝子多型を含んでなるものである。具体的には、図19～27のいずれかに記載の正の遺伝子多型セット群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型、または図48～51のいずれかに記載の正の遺伝子多型セット群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む。かかる動脈硬化性疾患感受性を示す遺伝子マーカーは、上記動脈硬化性疾患抵抗性を示す遺伝子マーカーと組み合わせて使用することが好ましい。

[0230] これらの動脈硬化性疾患抵抗性を示す遺伝子マーカー及び動脈硬化性疾患感受性を示す遺伝子マーカーは、それぞれ動脈硬化性疾患抵抗性の遺伝子多型の検出や選択及び動脈硬化性疾患感受性の遺伝子多型の検出や選択に用いられるほか、動脈硬化性疾患の判定や測定のための遺伝子マーカーなどとしても用いること

ができる。

[0231] (5-2) 心筋梗塞性疾患抵抗性または心筋梗塞性疾患感受性を示す遺伝子マーカー

本発明は、また心筋梗塞抵抗性を示す遺伝子マーカーを提供する。当該遺伝子マーカーは、被験試料について、心筋梗塞抵抗性の遺伝子多型の検出や選択に好適に用いることができる。かかる遺伝子マーカーは、負(抵抗性)の遺伝子多型または遺伝子多型セットの中から選択される少なくとも一つの遺伝子多型を含んでなるものである。具体的には、図56～58のいずれかの図に記載の負の遺伝子多型セット群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む。

[0232] さらに本発明は、心筋梗塞感受性を示す遺伝子マーカーをも提供する。当該遺伝子マーカーは、被験試料について心筋梗塞感受性の遺伝子多型の検出に好適に用いることができる。かかる遺伝子マーカーは、正(感受性)の遺伝子多型または遺伝子多型セットの中から選択される少なくとも一つの遺伝子多型を含んでなるものである。具体的には、図63～68のいずれかに記載の正の遺伝子多型セット群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む。かかる心筋梗塞感受性を示す遺伝子マーカーは、上記心筋梗塞抵抗性を示す遺伝子マーカーと組み合わせて使用することが好ましい。

[0233] これらの心筋梗塞抵抗性を示す遺伝子マーカー及び心筋梗塞感受性を示す遺伝子マーカーは、それぞれ心筋梗塞抵抗性の遺伝子多型の検出や選択及び心筋梗塞感受性の遺伝子多型の検出や選択に用いられるほか、心筋梗塞の判定や測定のための遺伝子マーカーなどとしても用いることができる。

[0234] なお、本発明のマーカーには下記の態様が含まれる：

(A) 図1～9のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型、または図38～43のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む動脈硬化性疾患抵抗性の遺伝子マーカー。

(B) (1) 図1～9のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む動脈硬化性疾患抵抗

性の遺伝子マーカー、及び図19～27のいずれかに記載する正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含むか、または

(2) 図38～43のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む動脈硬化性疾患抵抗性の遺伝子マーカー、及び図48～55のいずれかに記載する正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む、動脈硬化性疾患感受性の遺伝子マーカー。

(C) 図56～58のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む心筋梗塞抵抗性の遺伝子マーカー。

(D) 図56～58のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む心筋梗塞抵抗性の遺伝子マーカー、及び図63～69のいずれかに記載する正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む、心筋梗塞感受性の遺伝子マーカー。

[0235] (7) 遺伝子多型分析用キット

本発明の遺伝子多型分析用キットは、負の遺伝子多型又は負の遺伝子多型セット群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対、あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含むことを特徴とする。当該分析用キットは、疾患抵抗性遺伝子多型を検出する分析用キットとして好適に用いることができる。あらに、本発明の遺伝子多型分析用キットは、正の遺伝子多型、又は正の遺伝子多型セット群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対、あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含むことができる。かかる分析用キットは、疾患抵抗性遺伝子多型及び疾患感受性遺伝子多型を検出する分析用キットとして、好適に用いることができる。

[0236] 負の遺伝子多型セットの一例として、図1～9のいずれかに記載する負の遺伝子多

型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セット、または図38～43のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを挙げることができる。かかる遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含む分析用キットは、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型を検出する分析用キットとして好適に用いることができる。またこの場合、さらに図19～27に記載される正の遺伝子多型セット群から選択される少なくとも1の遺伝子多型セットを構成する遺伝子、または図50～53に記載される正の遺伝子多型セット群から選択される少なくとも1の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含むことができる。かかる分析用キットは、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型及び動脈硬化性疾患感受性遺伝子多型を検出する分析用キットとして好適に用いることができる。

[0237] さらに負の遺伝子多型セットの他の一例として、図56～58のいずれかに記載する、負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを挙げができる。かかる遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含む分析用キットは、心筋梗塞抵抗性遺伝子多型を検出する分析用キットとして好適に用いることができる。またこの場合、さらに図63～68に記載される正の遺伝子多型セット群から選択される少なくとも1の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含むことができる。かかる分析用キットは、心筋梗塞抵抗性遺伝子多型及び心筋梗塞感受性遺伝子多型を検出する分析用キットとして好適に用いることができる

本発明の遺伝子多型分析用キットは、上記のようなプライマー対あるいは核酸プローブを含んでなるものであれば、本発明の目的を損なわない範囲で、他の核酸又は試薬等を適宜含んでいてもよい。なお、負の遺伝子多型セットや正の遺伝子多型セットを検出するためには、これらのセットを構成する少なくとも2個の遺伝子多型を検出するためのプライマーまたはプローブを有することが必要である。一つの遺伝子多型について遺伝子多型検出用プライマーを含み、他の遺伝子多型について遺伝子

多型検出用プローブを含むようなものであっても、前記遺伝子多型を分析できる限り、本発明の遺伝子多型分析用キットに含まれる。

[0238] 遺伝子多型の検出は上記遺伝子多型検出工程で記載したいずれの方法をも用いることができるが、PCRを用いるhybrigen法、TaqMan法、インベーダー法や、遺伝子多型を有する遺伝子に特異的にハイブリダイズする核酸プローブを用いるASP-PCR法などを好適に用いることができる。

[0239] したがって、遺伝子多型分析用キットには、これらの遺伝子多系を検出する工程に用いるプライマーおよびプローブの少なくともいずれかが含まれる必要がある。遺伝子多型を検出するためのPCR法においては、もつとも3'側に遺伝子多型の核酸を配置するのが一般的であるが、Allele Specific Primer(ASP)-PCR法のように、3'末端側から2番目に遺伝子多型を有するプライマーを配置する方法などのように、遺伝子多型をプライマーのどの領域に置くか、また、検出する遺伝子以外にどのような核酸配列を入れるかなどプライマーのデザインには、遺伝子多型を識別できる限りとくに制限はない。プローブのデザインにおいても同様に、遺伝子多型を識別できる限りその配列に制限なく、用いることができる。

[0240] なお、本発明の分析キットには下記の態様が含まれる；

(A) (1) 図1～9のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブ、または

(2) 図38～43のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブ、

を含む、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型分析用キット。

[0241] (B) (1) 図1～9のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブ、ならびに図1～9～27のいずれかに記載する正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは

当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブ、または
(2)図38～43のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少
なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対
あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブ、ならびに図48
～51のいずれかに記載する正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一
の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは
当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブ
を含む、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型または感受性遺伝子多型分析用キット
。

[0242] (C)図56～58のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少
なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対
あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含む、心筋梗
塞抵抗性遺伝子多型分析用キット。

[0243] (D)図56～58のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少
なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対
あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブ、ならびに図63
～69のいずれかに記載する正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一
の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは
当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含む、心筋梗塞抵抗性
遺伝子多型または感受性遺伝子多型分析用キット。

実施例

[0244] 以下、本発明の実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの
実施例に何ら限定されるものではない。

[0245] 実施例1 動脈硬化性疾患の危険度の判定

1. 動脈硬化性疾患に正または負の関連性のある遺伝子多型の決定

<解析手順>

糖尿病疾患例において、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)の肥厚が同年代の
健常群に比べ、0.2mm以上肥厚しているものをCase(発症例)、それ以外をControl

(未発症例)とした。これらのCase群(発症例群)及びControl群(未発症例群)について、下記に説明する操作で遺伝子多型を検出した。

[0246] ここでは、説明の都合上、例としてACE遺伝子(略称:ACE ID)の挿入遺伝子多型の場合を用いて説明するが、他の遺伝子についても同様な操作を行った。

[0247] (1) ACE遺伝子断片增幅用プライマーの合成

パーキンエルマー社DNAシンセサイザー392型を用いて、ホスホアミダイト法にて、ヒトACE遺伝子の配列と相同な配列を有するプライマー1(CTGGAGACCA CTCCCCATCCT TTCT)およびヒトACE遺伝子の配列と相補的な配列を有する配列(プライマー2:GATGTGGCCATCACATT CGT CAGAT)を合成した。プライマー2は5'側にビオチンを連結している。合成はマニュアルに従い、各種オリゴヌクレオチドの脱保護はアンモニア水で55°C、一夜実施した。オリゴヌクレオチドの精製はパーキンエルマー社OPCカラムにて実施した。

[0248] (2) リンカーアームを有するオリゴヌクレオチドの合成

パーキンエルマー社DNAシンセサイザー392型を用いて、ホスホアミダイト法にて、ヒトACE遺伝子の配列と相補的な配列を有する、5'末端にリンカーアームを有するオリゴヌクレオチド(Iプローブ:TTACAGGCGT GATA CAGTCA C)およびヒトACE遺伝子の配列と相補的な配列を有する5'末端にリンカーアームを有するオリゴヌクレオチド(Dプローブ:GCCTATA CAG TCACTTTAT GTG)を合成した。

[0249] この際、特表昭60-500717号公報に開示された合成法により、デオキシリジンから化学合成により調製した、5位にリンカーアームを有するウリジンを上記オリゴヌクレオチドに導入した。合成されたリンカーオリゴヌクレオチドはアンモニア水で50°C、一夜脱保護処理を施した後、パーキンエルマー社OPCカラムにて実施した。

[0250] (3) プローブオリゴヌクレオチドのマイクロタイタープレートへの結合

上記(2)で合成したプローブオリゴヌクレオチドについて、そのリンカーアームを介して、マイクロタイタープレート内面へ結合した。オリゴヌクレオチドを50mM硼酸緩衝液(pH10)、100mM $MgCl_2$ の溶液に0.05pmol/ μl になるように希釀し、マイクロタイタープレート(MicroFLUOR B;ダイナテック社)に各100 μl ずつ分注し、15時間程度室温に放置することで、リンカーオリゴヌクレオチドをマイクロタイタープレ-

ト内面に結合させた。その後、0. 1pmol dNTP、0. 5%PVP、5×SSCに置換して、非特異反応を抑えるためのブロッキングを室温で2時間程度行った。最後に1×SSCで洗浄して乾燥させた。

[0251] (4) PCR法によるヒトACE遺伝子断片の増幅

ヒト白血球より抽出したDNA溶液をサンプルとして使用して、下記試薬を添加して、下記条件によりヒトACE遺伝子断片を増幅した。

[0252] <試薬>以下の試薬を含む25 μ l溶液を調製した。

[0253] プライマー1 10pmol

プライマー2 10pmol

×10緩衝液 2. 5 μ l

2mM dNTP 2. 5 μ l

Tth DNAポリメラーゼ 1U

抽出DNA溶液 100ng。

[0254] <増幅条件>

94°C・2分

94°C・1分、65°C・2分、75°C・1. 5分(35サイクル)。

[0255] (5)マイクロタイタープレート中でのハイブリダイゼーション

(4)の増幅反応液を10倍に希釈し、0. 3N NaOH中で増幅反応液中の増幅されたDNAを変性させ、各サンプルごとに増幅反応液20 μ lを200mMクエン酸-リン酸緩衝液(pH6. 0)、2%SDS、750mM NaCl、0. 1%NaN₃の溶液100 μ lに加えて、上記(3)の捕捉プローブが結合したマイクロタイタープレートに投入した。蒸発を防ぐため流動パラフィンを重層し、55°Cで30分間振盪させた。これによって、増幅されたヒトACE遺伝子断片が、固定化されたプローブによって特異的にマイクロタイタープレートに捕捉される。

[0256] 次に、2×SSC(pH7. 0)、1%SDSに置換し同様に蒸発を防ぐため、流動パラフィンを重層し、55°Cで20分間振盪させた。その後、アルカリフォスファターゼを標識したストレプトアビシン(DAKO製D0396)を50mMトリス-塩酸緩衝液(pH7. 5)、1%BSAの溶液で2000倍に希釈した溶液100 μ lと置換し、37°Cで15分間振盪させた

。これによって、捕捉されたDNAのビオチンにアルカリ性ホスファターゼ標識したストレプトアビシンが特異的に結合した。250 μ lの50mMトリス—塩酸緩衝液(pH7. 5)、0. 025% Tween20溶液で3回洗浄後、アルカリ性ホスファターゼの発光基質であるジオキセタン化合物(商品名:Lumiphos480; Lumigen 社)50 μ lを注入し、37°Cで15分間保温後に暗室中でホトンカウンター(浜松ホトニクス社)で発光量を測定した。

[0257] これらの工程はすべて、DNAプローブ自動測定システム(日本臨床検査自動化学会会誌 第20巻、第728頁(1995年)を参照)により自動で行われ、所要時間は約2.5時間であった。

[0258] (6)ヒトACE遺伝子挿入多型測定検討結果

上記(4)にて増幅し、(5)にて検出された結果からACE遺伝子多型を検討する。I signalはIプローブと反応した増幅核酸断片の検出シグナル、DsignalはDプローブと反応した核酸断片の検出シグナルとし、各プローブで得られたシグナルの比の対数をとることにより塩基多型が同定できる。すなわち、シグナルの比の対数が0. 0以上のものはI型(挿入)のホモ遺伝子型、-1. 0以下はD型(欠失)のホモ遺伝子型、-1. 0～0. 0の間がI型とD型のヘテロ遺伝子型と同定できる。

[0259] 2. SNPの解析

2-1. Odds比とKai値の測定

各SNPのgenotypeそれぞれについて、Odds比とKai値を求めた。

「genotype」は、既に説明したルールに従って1～3の番号で示す。例えば、I/Dで表されるACE遺伝子の場合、

1:DD(Dのホモ接合体)

2:I/D(ヘテロ)

3:II(Iのホモ接合体)

とした。なお、I/D+DD(Dアリールを有するもの)は「12」と、II+I/D(Iアリールを有するもの)は「23」と示す。

[0260] 「Odds比」は、SNPのgenotypeがCaseあるいはControlに偏る比率を意味する。Odds比が2ならば、Caseでのgenotypeの存在頻度がControlの2倍であることを示す。

「Kai値」は、SNPのgenotypeがCaseあるいはControlに偏る統計学的な有意性を意

味する。Kai値が3.8以上ならばP<0.05となる。

[0261] Kai 5.024 → p<0.025

Kai 6.635 → p<0.01

Kai 10.827 → p<0.001。

[0262] なお、Kai値とOdds比の違いは、Odds比は存在頻度に依存しないが、Kai値は被験者数が多くなるとOdds比が低くなることがある点である。例えば、被験者数が500例の場合にCase群の1%に見られるA多型と、被験者数が5000例の場合にCase群の0.5%に見られるB多型では、同じOdds比でも、B多型の方がKai値が高くなる場合がある。

[0263] 2-2 疾患感受性遺伝子多型、及び疾患抵抗性遺伝子多型の抽出

上記で求めた各SNPのgenotypeに関するOdds比とKai値をもとに、Odds比>2.0、Kai値>3.8以上を選択条件にして、疾患感受性SNP (Case群のうちOdds比>2.0のもの)、疾患抵抗性SNP (Control群のOdds比>2.0のもの)を抽出した。

[0264] 2-3 SNPの多重解析

まず論文から動脈硬化性疾患に関するキーワード検索等によって200個のSNPを選択し、さらに99個まで絞り込んだ。次いで、この99個の中から任意に2~3つのSNPを選択し、この2つのSNPの各遺伝子型(1, 2, 3)毎のすべての組み合わせについて、Case群及びControl群の各々についてOdds比及びKai値を求めた(2つのSNPで $4 \times 4 = 16$ 通り、 $99 \times 98 \times 16 / 2$ 通り)。この特定のSNPの組合せをSSNP (Synergetic SNP)と称することにする。

[0265] 2-4 有意なSSNPの抽出

(1) 上記で得られたSSNPを、Kai値の高い順にならべる(たとえば10個のSSNPをソートした場合、上から1番目、2番目、3番目…とする)。

(2) Case群、及びControl群の各群について、説明可能なSSNP(説明SSNP)を求める。

[0266] 具体的には、下記の場合を例にして説明する:

1番目のSSNPで、症例番号5、10、15、20及び28の5名が説明可能とする、

2番目のSSNPで、症例番号5、6及び30の3名が説明可能とする、

5番目のSSNPで、症例番号5、10、及び15の3名が説明可能とする。

[0267] 上記の場合、まず1番目のSSNPは「説明SSNP」として採用される。2番目のSNPは、1番目のSSNPでは説明できない症例番号6と30が説明できるので、「説明SSNP」となる。一方、5番目のSSNPは、それで説明できるものは、すべての1番目の「説明SSNP」で説明可能となるため、採用しない。このようにして、Case群、及びControl群の各群について、2-3で求めたSSNPから「説明SSNP」を抽出した。

[0268] 2-5 無効なSNP多型の棄却

2-4で求めた「説明SSNP」の群に含まれるSNPの多型の頻度(%)を計算し、頻度が少ないものを棄却した。

[0269] 例えば、1番目SSNP[ACE-II と MTHFRのTT]

2番目SSNP[ACE-II と eNOS(略称:N1)のCアリール]

3番目SSNP[ACE-Iアリール とeNOS(略称:N1)のCアリール] とすると、ACE-IIが3. 5%、ACE-Iアリールが0. 5%となる。そこでACE-IIのみ採用し、ACE-Iアリールは棄却する(II多型か、Iアリールどちらか、頻度の高い方がより重要と考える)。

[0270] 2-6 SSNPの再評価

2-3で求めたSSNP群から、2-5で棄却されたSNPの多型を含むSSNPを抽出し、これらのSSNPを棄却した。残りのSSNP群で再度2-4と2-5の操作を行い、説明SSNPを抽出した。

[0271] 斯くして得られたCase群(疾患発症群)に関する説明SSNP(動脈硬化性疾患に正の関連性を有する遺伝子多型)をリストにしたのが図19であり、Control群(疾患未発症群)に関する説明SSNP(動脈硬化性疾患に負の関連性を有する遺伝子多型)をリストにしたのが図1である。

[0272] 3. 説明SNPを用いた動脈硬化性疾患の判定

心筋梗塞の病歴のない糖尿病患者(被験者)を対象として、上述の如く、動脈硬化性疾患の感受性遺伝子多型(「説明SSNP」)、動脈硬化性疾患の抵抗性遺伝子多型(「説明SSNP」)を抽出した。そして各被験者が有する感受性遺伝子多型(「説明SSNP」)、及び動脈硬化性疾患の抵抗性遺伝子多型(「説明SSNP」)の個数を、各

々図19及び図1を参照してもとめ、感受性遺伝子多型の数が抵抗性遺伝子多型の数より多い場合を「動脈硬化性疾患高危険度例」、抵抗性遺伝子多型の数が感受性遺伝子多型の数が多い場合を「動脈硬化性疾患低危険度例」とする。

[0273] 一方で、これらの各被験者について、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度を測定し、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも0.2mm以上厚い場合を「動脈硬化疾患例」、それ以外を「非動脈硬化疾患例」に分類した。

[0274] 各被験者について、動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例のそれぞれが、動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合を、「Sensitivity率(正答率)」として求めた。また、動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例のそれぞれが、動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致しない割合を、「false positive率(誤答率)」として求めた。

[0275] <解析結果>

解析結果を図77及び表3に示す。

[0276] [表3]

	感受性+抵抗性		感受性		抵抗性	
	誤答率	正答率	誤答率	正答率	誤答率	正答率
Odds2	22.8	73.9	76.9	91.8	56.8	87.2
Odds3	15.5	63.4	33.3	70.9	25.9	66.7
Odds4	10.6	61.9	20.5	68.9	15.8	56.9
Odds5	6.6	52.4	9.7	54.9	10.1	51.8
Odds6	4.9	47.8	6.2	47.6	9.4	51.3
Odds7	3.5	42.4	3.1	40.3	5.5	48.7
Odds8	2.8	37.2	2.6	35.2	3.9	43.1
Odds9	2.5	36.4	2.6	35.2	3.4	40.5
Odds10	2.1	34	1.5	32	3	39

[0277] 図77において、□は感受性「説明SSNP」のみ、△は抵抗性「説明SSNP」のみ、●は感受性「説明SSNP」及び抵抗性「説明SSNP」の両者で、推定したSensitivity率(正答率)、及びfalse positive率(誤答率)の計算値を示す。各プロットは、それぞれOdds比2～10で抽出した遺伝子多型のセットに基づく計算値を示す。

[0278] 図77及び表3に示されるように、感受性遺伝子多型(説明SSNP)及び抵抗性遺伝子多型(説明SSNP)を共に用いて得られた値は、誤答率が著しく低下した。このことから感受性「説明SSNP」と抵抗性「説明SSNP」とを組み合わせて用いて動脈硬化性疾患の評価を行うことにより、精度の高い判定が行えることが明らかになった。

産業上の利用可能性

[0279] 本発明によると、疾患の発症しやすさや、進行しやすさ等を疾患危険度として高精度に判定でき、疾患発症の予防および治療に利用できる疾患危険度判定方法、疾患危険度判定装置および疾患危険度判定プログラムを提供することができる。当該方法は、糖尿病患者またはその境界型糖尿病の患者について、動脈硬化性疾患や心筋梗塞性疾患の発症しやすさや進行しやすさ等を精度高く判定でき、当該疾患の発症の予防や治療に有効に利用することができる。

[0280] 従来の疾患危険度の判定方法は、疾患の感受性(正の関連性)のみを指標として疾患と危険度を判定するものであったのに対し、本発明においては、疾患に対する抵抗性(負の関連性)も指標に含めたものである。これにより、本発明においては、疾患危険度を感受性だけでなく抵抗性からも判定して総合的に判断することが可能になり、疾患の危険度についてより的確でかつ精度の高い結果を得ることが可能になる。

[0281] また、本発明は、動脈硬化性疾患、特に糖尿病に起因する動脈硬化性疾患の危険度判定に有用な疾患抵抗性因子及び感受性因子、並びに心筋梗塞性疾患、特に糖尿病に起因する心筋梗塞性疾患の危険度判定に有用な疾患抵抗性因子及び感受性因子を、遺伝子多型の点から明らかにし、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型セット及び動脈硬化性疾患感受性遺伝子多型または遺伝子多型セット、並びに心筋梗塞性疾患抵抗性遺伝子多型セット及び心筋梗塞性疾患感受性遺伝子多型または遺伝子多型セットとして、これを提供するものである。これにより、被験者、特に糖尿病患者またはその傾向のある患者(糖尿病境界型)について、動脈硬化性疾患または心筋梗塞性疾患の危険度の判定、予防及び治療などを、被験者の特質に応じて、より適切な態様で行うことが可能となる。本発明が提供する疾患危険度判定方法、疾患危険度判定用アレイ、疾患抵抗性遺伝子マーカー及び疾患感受性遺伝子マーカー、疾患抵抗性遺伝子多型または疾患感受性遺伝子多型分析用キットは、動脈硬化性疾患または心筋梗塞性疾患の危険度の判定の実施に有用なものである。

[0282] なお、かかる本発明の技術は、本明細書に一例として掲げる動脈硬化性疾患や心筋梗塞性疾患だけでなく、他の疾患においても同様に適用できる。特に、糖尿病に

起因して発症する、脳梗塞、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症などにおいても同様に適用することができる。

請求の範囲

[1] 予め指定された複数の遺伝子多型の中から、遺伝子型を指定して所定数の遺伝子多型を抜き出し、遺伝子多型セットとする第1ステップと、
疾患の指標、及び遺伝子型を有する遺伝子多型を対応させて要素とした集合を用いて、前記遺伝子多型セットに関して、前記疾患の指標との関連性、及び該関連性の統計的有意性を計算する第2ステップと、
計算された前記関連性が、負の関連性であり且つ有意である場合に、前記遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を疾患危険度判定用遺伝子多型として採用する第3ステップとを含む疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法。

[2] 計算された前記関連性が、正の関連性であり且つ有意である場合に、前記遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を疾患危険度判定用遺伝子多型として採用する第4ステップをさらに含む請求項1に記載の疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法。
。

[3] 前記関連性がオッズ比であり、
前記有意性がカイ二乗値であり、
前記疾患が動脈硬化性疾患であり、且つ
前記疾患の指標が頸動脈内膜中膜複合体肥厚度である請求項2に記載の疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法。

[4] 前記関連性がオッズ比であり、
前記有意性がカイ二乗値であり、
前記疾患が心筋梗塞であり、且つ
前記疾患の指標が、心電図上の陳旧性(abnormal Q)心筋梗塞波形の有無若しくは心筋梗塞の既往の有無である請求項2に記載の疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法。

[5] 前記第1ステップにおいて重複せずに前記遺伝子多型セットを決定する毎に、前記第1～第3ステップを繰り返し、
前記第1ステップが、前記遺伝子多型セットよりも少ない数の遺伝子多型から構成される遺伝子多型セットが既に、前記第3ステップにおいて、疾患危険度判定用遺伝

子多型として採用されているか否かを判断する第5ステップを含み、
前記判断の結果、採用されると判断した場合、前記第3ステップを実行しない
請求項3に記載の疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法。

[6] 前記第1ステップにおいて重複せずに前記遺伝子多型セットを決定する毎に、前記
第1～第4ステップを繰り返し、
前記第1ステップが、前記遺伝子多型セットよりも少ない数の遺伝子多型から構成
される遺伝子多型セットが既に、前記第3ステップにおいて、疾患危険度判定用遺伝
子多型として採用されているか否かを判断する第6ステップを含み、
前記判断の結果、採用されると判断した場合、前記第4ステップを実行しない
請求項4に記載の疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法。

[7] 前記第3ステップで採用された前記遺伝子多型毎の寄与率を計算する第7ステップ
を含み、
前記寄与率に応じて、前記疾患危険度判定用遺伝子多型を取捨選択する請求項
3に記載の疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法。

[8] 前記第5ステップで採用された前記遺伝子多型毎の寄与率を計算する第8ステップ
を含み、
前記寄与率に応じて、前記疾患危険度判定用遺伝子多型を取捨選択する請求項
4に記載の疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法。

[9] 前記遺伝子多型の前記遺伝子型毎の前記寄与率の中の最大値であるか否かに応
じて、前記疾患危険度判定用遺伝子多型を取捨選択する第9ステップを含む請求項
7に記載の疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法。

[10] 前記遺伝子多型の前記遺伝子型毎の前記寄与率の中の最大値であるか否かに応
じて、前記疾患危険度判定用遺伝子多型を取捨選択する第10ステップを含む請求
項8に記載の疾患危険度判定用遺伝子多型の決定方法。

[11] 新たな疾患の指標及び遺伝子型を有する遺伝子多型を取得した場合、
新たに取得した前記遺伝子型を有する遺伝子多型を用いて、前記集合を検索し、
該当する疾患の指標を取得し、該疾患の指標及び前記新たな疾患の指標を用いて
疾患危険度判定用遺伝子多型を決定する請求項1に記載の疾患危険度判定用遺

伝子多型の決定方法。

- [12] 図1～9のいずれか一つの図に記載する負(抵抗性)の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するか、または図38～43のいずれか一つの図に記載する負(抵抗性)の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する、動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。
- [13] 図10～18のいずれか一つの図に記載される遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するか、図44～47のいずれか一つの図に記載される遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、請求項12に記載の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。
- [14] さらに、図19～27のいずれか一つの図に記載する、正(感受性)の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するか、図63～69のいずれか一つの図に記載する、正(感受性)の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、請求項12に記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。
- [15] 遺伝子図28～37のいずれか一つの図に記載される遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するか、図52～55のいずれか一つの図に記載される遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、請求項12に記載の動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ。
- [16] 図56～58のいずれか一つの図に記載する負(抵抗性)の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有する、心筋梗塞危険度判定用アレイ。
- [17] 図59～62のいずれか一つの図に記載される遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、請求項16に記載の心筋梗塞危険度判定用アレイ。
- [18] さらに、図63～69のいずれか一つの図に記載する、正(感受性)の遺伝子多型セ

ットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、請求項16に記載する心筋梗塞危険度判定用アレイ。

- [19] 図70～73のいずれか一つの図に記載される遺伝子多型群の半数以上の遺伝子多型に対する検出用プローブを有するものである、請求項16に記載の心筋梗塞危険度判定用アレイ。
- [20] (b) 被験試料について検出された遺伝子多型を、疾患判定指標と負の関連性を有する遺伝子多型又は負の関連性を有する遺伝子多型セットと照合する工程、
を有する疾患危険度の判定方法。
- [21] 更に、
 - (b') 疾患判定指標と正の関連性を有する遺伝子多型又は正の関連性を有する遺伝子多型セットと照合する工程、及び
 - (c) (b') の結果から、検出した遺伝子多型のセットについて、負の関連性と正の関連性とを対比してその偏度を算出する工程
を有する請求項20に記載する疾患危険度の判定方法。
- [22] 更に、(d) 得られた偏度から疾患危険度を評価する工程を有する請求項21に記載する疾患危険度の判定方法。
- [23] 対象の疾患が動脈硬化性疾患であって、疾患判定指標と負の関連性を有する遺伝子多型セットとして、図1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセット、または図38～43のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットを用いる、請求項20に記載する疾患危険度の判定方法。
- [24] 対象の疾患が、動脈硬化性疾患であって、
 - (1) 疾患判定指標と負の関連性を有する遺伝子多型セットが、図1～9のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、且つ疾患判定指標と正の関連性を有する遺伝子多型又は正の関連性を有する遺伝子多型セットが、図19～27のいずれかに記載される正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型セットであるか、または

(2) 疾患判定指標と負の関連性を有する遺伝子多型セットが、図38～43のいずれかに記載される負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つのセットであり、且つ疾患判定指標と正の関連性を有する遺伝子多型または正の関連性を有する遺伝子多型セットが、図48～51のいずれかに記載される正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも1つの遺伝子多型セットである、請求項21に記載する動脈硬化性疾患危険度の判定方法。

- [25] 工程(b)または(b')に先立ち、(a)被験試料において遺伝子多型を検出する工程を有する請求項20または21に記載する疾患危険度の判定方法。
- [26] 検出工程(a)が、図37に記載する99個の遺伝子多型から選ばれる2または3以上の遺伝子多型を対象とした検出工程である請求項25に記載する疾患危険度の判定方法。
- [27] 対象の疾患が、動脈硬化性疾患であって、
検出工程(a)が、請求項12～15のいずれかに記載する動脈硬化性疾患危険度判定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブと、アレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である請求項25に記載する疾患危険度の判定方法。
- [28] 対象の疾患が、心筋梗塞であって、
検出工程(a)が、請求項16～19のいずれかに記載する心筋梗塞危険度判定用アレイ上で、被験試料から調製したプローブと、アレイ上の遺伝子多型検出用プローブとをハイブリダイズさせて遺伝子多型を検出する工程である請求項25に記載する疾患危険度の判定方法。
- [29] 遺伝子型を含む1以上の遺伝子多型から構成される第1の遺伝子多型セット、及び、該遺伝子多型セットと疾患指標との正の関連性又は負の関連性を対応させた参照テーブルを記録した記録部と、
被験試料の遺伝子型を有する遺伝子多型を取得するインターフェース部と、
取得された前記被験試料の遺伝子多型の中の所定数の遺伝子多型から構成される第2の遺伝子多型セットと、前記参照テーブルにおける前記第1の遺伝子多型セットとを照合する処理部とを備え、

前記処理部が、照合の結果一致する前記第1の遺伝子多型セットがある場合に、該第1の遺伝子多型セットの正の関連性又は負の関連性に応じて、前記被験試料に関する偏度を計算することを特徴とする疾患危険度判定装置。

- [30] 判定対象の疾患が動脈硬化性疾患であり、
前記参照テーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型セットに、動脈硬化性疾患感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比を対応させたものである請求項29に記載の疾患危険度判定装置。
- [31] 判定対象の疾患が動脈硬化性疾患であり、
前記参照テーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型セットに、動脈硬化性疾患感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加を対応させたものである請求項29に記載の疾患危険度判定装置。
- [32] 判定対象の疾患が動脈硬化性疾患であり、
頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する前記第1の遺伝子多型セットが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比が一定以上である遺伝子多型セット、および、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型セット、の少なくともいずれかである、請求項29に記載の疾患危険度判定装置。
- [33] 判定対象の疾患が動脈硬化性疾患であり、
前記参照テーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型セットに、動脈硬化性疾患抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲以下の頻度のオッズ比を対応させたものである請求項29に記載の疾患危険度判定装置。
- [34] 判定対象の疾患が動脈硬化性疾患であり、
前記参照テーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化性疾患抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加抑制を対応させたものである請求項29に記載の疾患危険度判定装置。

[35] 判定対象の疾患が動脈硬化性疾患であり、
前記参照テーブルが、環境因子の有無または数値と、動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性とを対応させたテーブルであり、且つ、
入力された、被験対象の環境因子の有無または数値と、前記参照テーブルにおける環境因子の有無または数値とを照合し、該環境因子の有無または数値に対応する動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性から、該動脈硬化危険度を検出する検出手段をさらに備えた請求項29に記載の疾患危険度判定装置。

[36] 判定対象の疾患が動脈硬化性疾患であり、
前記参照テーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と、動脈硬化性疾患感受性及び動脈硬化性疾患抵抗性とを対応させたデータテーブルであり、且つ、
入力された、被験者の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度と、前記参照テーブルにおける頸動脈内膜中膜複合体肥厚度とを照合し、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に対応する動脈硬化感受性及び動脈硬化抵抗性から、該動脈硬化危険度を検出する検出手段をさらに備えた請求項29に記載の疾患危険度判定装置。

[37] 判定対象の疾患が動脈硬化性疾患であり、
被験者の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度を測定し、測定結果の前記頸動脈内膜中膜複合体肥厚度を前記インターフェース部に供給する血管壁膜圧測定手段を備えた請求項39に記載の疾患危険度判定装置。

[38] コンピュータに、
被験試料の遺伝子型を有する遺伝子多型の入力を受け付ける機能、
遺伝子型を有する1以上の遺伝子多型から構成される第1の遺伝子多型セット、及び、該遺伝子多型セットと疾患指標との正の関連性又は負の関連性を対応させた参照テーブルを記録部に記録する機能、
前記被験試料の遺伝子多型の中の所定数の遺伝子多型から構成される第2の遺伝子多型セットと、前記参照テーブルにおける前記第1の遺伝子多型セットとを照合する機能、及び
照合の結果一致する前記第1の遺伝子多型セットがある場合に、該第1の遺伝子多型セットの正の関連性又は負の関連性に応じて、前記被験試料に関する偏度を計

算する機能とを実現させるための疾患危険度判定プログラム。

[39] 判定対象の疾患が動脈硬化性疾患であり、
前記参照テーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に正の関連性を有する遺伝子多型セットに、動脈硬化感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比を対応させたものである請求項38に記載の疾患危険度判定プログラム。

[40] 判定対象の疾患が動脈硬化性疾患であり、
前記参照テーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化感受性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加を対応させたものである請求項38に記載の疾患危険度判定プログラム。

[41] 判定対象の疾患が動脈硬化性疾患であり、
頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に有意な正の関連性を有する遺伝子多型セットが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲をこえる頻度のオッズ比が一定以上である遺伝子多型又はそのセット、および、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の平均値に有意差がある遺伝子多型又はそのセットの、少なくともいずれかである、請求項38に記載の疾患危険度判定プログラム。

[42] 判定対象の疾患が動脈硬化性疾患であり、
前記参照テーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が正常範囲以下の頻度のオッズ比を対応させたものである請求項38に記載の疾患危険度判定プログラム。

[43] 判定対象の疾患が動脈硬化性疾患であり、
前記参照テーブルが、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との間に負の関連性を有する遺伝子多型又はそのセットに、動脈硬化抵抗性として頸動脈内膜中膜複合体肥厚度の増加抑制を対応させたものである請求項38に記載の疾患危険度判定プログラム。

[44] 判定対象の疾患が動脈硬化性疾患であり、

頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度平均よりも0.2mm以上厚い場合を動脈硬化疾患例と定義し、それ以外を非動脈硬化疾患例と定義し、かつ、検出した遺伝子多型について、負の遺伝子多型又はそのセットが正の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患低危険度例、正の遺伝子多型又はそのセットが負の遺伝子多型又はそのセットより多い場合を動脈硬化性疾患高危険度例と定義した場合に、被験対象における動脈硬化疾患例及び非動脈硬化疾患例がそれぞれ動脈硬化性疾患高危険度例及び動脈硬化性疾患低危険度例と一致する割合が30%以上及び一致しない割合が30%以下となる請求項38に記載の疾患危険度判定プログラム。

[45] コンピュータに、
被験試料の遺伝子型を有する遺伝子多型の入力を受け付ける機能、
遺伝子型を有する1以上の遺伝子多型から構成される第1の遺伝子多型セット、及び、該遺伝子多型セットと疾患指標との正の関連性又は負の関連性を対応させた参照テーブルを記録部に記録する機能、
前記被験試料の遺伝子多型の中の所定数の遺伝子多型から構成される第2の遺伝子多型セットと、前記参照テーブルにおける前記第1の遺伝子多型セットとを照合する機能、及び、
照合の結果一致する前記第1の遺伝子多型セットがある場合に、該第1の遺伝子多型セットの正の関連性又は負の関連性に応じて、前記被験試料に関する偏度を計算する機能とを実現させるための疾患危険度判定プログラム
を記録したコンピュータ読取可能な記録媒体。

[46] 図1～9のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型、または図38～43のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む動脈硬化性疾患抵抗性の遺伝子マーカー。

[47] (1) 図1～9のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む動脈硬化性疾患抵抗性の遺伝子マーカー、及び図19～27のいずれかに記載する正の遺伝子多型セットの

群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含むか、または

(2) 図38～43のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む動脈硬化性疾患抵抗性の遺伝子マーカー、及び図48～55のいずれかに記載する正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む、動脈硬化性疾患感受性の遺伝子マーカー。

[48] 図56～58のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む心筋梗塞抵抗性の遺伝子マーカー。

[49] 図56～58のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む心筋梗塞抵抗性の遺伝子マーカー、及び図63～69のいずれかに記載する正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子多型を含む、心筋梗塞感受性の遺伝子マーカー。

[50] (1) 図1～9のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブ、または

(2) 図38～43のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブ、を含む、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型分析用キット。

[51] (1) 図1～9のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブ、ならびに図19～27のいずれかに記載する正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブ、または

(2) 図38～43のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブ、ならびに図48～51のいずれかに記載する正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含む、動脈硬化性疾患抵抗性遺伝子多型または感受性遺伝子多型分析用キット。

[52] 図56～58のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含む、心筋梗塞抵抗性遺伝子多型分析用キット。

[53] 図56～58のいずれかに記載する負の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブ、ならびに図63～69のいずれかに記載する正の遺伝子多型セットの群から選択される少なくとも一の遺伝子多型セットを構成する遺伝子を特異的に増幅し得るプライマー対あるいは当該遺伝子に特異的にハイブリダイズし得る核酸プローブを含む、心筋梗塞抵抗性遺伝子多型または感受性遺伝子多型分析用キット。

[図1-A]

Num	SNP	SNP-No	Genotype	遺伝子系統	SNP-No	Genotype	遺伝子系統	SNP-No	Genotype	遺伝子系統	Kel	Odds
3	3	13	3 CF12	68	3 BKRI	90	12 IL-182	17.58	-12.78			
3	3	48	23 GP61	65	3 MPO	75	12 LTA2	14.41	-8.27			
3	3	4	1 ESRe1	23	3 IRS-1	40	12 FGB3	14.26	-8.38			
3	3	4	1 ESRe1	80	3 CC02	96	23 LRP1	13.83	-8.18			
2	10	12	GP2A	18	23 S2AR			13.49	-9.9			
3	3	33	1 MCP1	35	1 ES2	38	3 PONA1	13.35	-3			
3	3	4	1 ESRe1	75	12 LTA2	86	12 IL-181	13.31	-2.99			
3	3	13	3 CF12	55	3 MPO	89	12 PGCl2	13.03	-2.23			
3	3	73	1 VEGF5	74	12 LTA1	93	23 TP01	13.03	-2.45			
3	3	25	3 PAI	86	12 IL-181	96	23 LRP1	12.82	-8.42			
3	3	13	3 CF12	55	3 MPO	77	12 APN12	12.72	-2.04			
3	3	68	3 BKRI	69	12 CD181	78	3 ET1	12.38	-9.78			
3	3	33	1 MCP1	35	1 ES2	54	1 IL62	11.85	-2.72			
3	3	33	1 MCP1	50	1 β2AR4	55	3 MPO	11.54	-2.57			
3	3	13	3 CF12	53	23 β2AR-1	90	12 IL-182	11.51	-2.88			
3	3	30	3 FGB3	38	3 PONA1	54	1 IL62	10.9	-9.9			
3	3	25	3 PAI	38	3 PONA1	75	12 LTA2	10.8	-4			
3	3	13	3 CF12	48	1 ICAM1	80	3 CCP2	10.67	-2.69			
2	68	3 BKRI	75	12 LTA2			10.46	-2.12				
3	3	13	3 CF12	29	3 GIα3	40	12 FGB3	10.24	-2.21			
2	73	1 VEGF5	93	23 TP01	98	12 PGCl1	10.1	-2.12				
3	3	30	3 FGB3	93	23 TP01	98	12 PGCl1	9.69	-13.5			
3	3	68	3 BKRI	77	12 APN12	90	12 IL-182	9.12	-2.71			
3	3	73	1 VEGF5	74	12 LTA1	75	12 LTA2	8.92	-2.32			
2	68	3 BKRI	80	12 IL-182			8.82	-2.53				
3	3	68	3 BKRI	69	12 CD181	96	23 LRP1	8.79	-3.42			
3	3	25	3 PAI	29	3 GIα3	74	12 LTA1	8.67	-2.18			
3	3	4	1 ESRe1	5	3 NI	40	12 FGB3	10.92	-3.81			
3	3	4	1 ESRe1	5	3 NI	90	12 IL-182	12.59	-7.54			
3	3	4	1 ESRe1	8	3 PONA2	40	12 FGB3	11.38	-3.55			
3	3	4	1 ESRe1	11	1 PAR2	40	12 FGB3	12.72	-3.92			
3	3	4	1 ESRe1	12	3 Thm3	37	23 GPIba	7.09	-3.7			
3	3	4	1 ESRe1	12	3 Thm3	40	12 FGB3	9.31	-3.53			
3	3	4	1 ESRe1	18	23 S2AR	40	12 FGB3	14.13	-4.82			
3	3	4	1 ESRe1	18	23 S2AR	90	12 IL-182	10.61	-6.77			
3	3	4	1 ESRe1	20	12 GSY	40	12 FGB3	12.72	-3.92			
3	3	4	1 ESRe1	26	23 NOS3	55	3 MPO	6.8	-10.23			
3	3	4	1 ESRe1	26	23 NOS3	83	12 CG9-3	7.47	-11.05			
3	3	4	1 ESRe1	26	23 NOS3	96	23 LRP1	8.69	-9.9			
3	3	4	1 ESRe1	29	3 GIα3	40	12 FGB3	12.72	-3.92			
2	4	1 ESRe1	30	3 FGB3			8.48	-9.9				
3	3	4	1 ESRe1	36	12 FGA1	40	12 FGB3	10.87	-3.8			
3	3	4	1 ESRe1	36	12 FGA1	49	23 GPIba	8.63	-9.9			
3	3	4	1 ESRe1	38	3 PONA1	40	12 FGB3	6.92	-3.98			
2	4	1 ESRe1	40	12 FGB3			11.43	-3.55				
3	3	4	1 ESRe1	49	23 GP61	75	12 LTA2	10.88	-9.9			
3	3	4	1 ESRe1	70	3 APN2	75	12 LTA2	9.71	-3.29			
3	3	4	1 ESRe1	75	12 LTA2	90	12 IL-182	10.53	-6.7			
2	10	12	GP2A	11	1 PAR2			9.82	-13.65			
2	10	12	GP3A	37	23 GPIba			6.92	-9.9			
3	10	12	GP2A	38	3 PONA1	74	12 LTA1	8.63	-9.9			
3	10	12	GP3A	41	12 MMP72	51	1 GPIba	7.71	-11.34			
3	10	12	GP2A	41	12 MMP72	67	3 IA2	7.3	-10.85			
2	10	12	GP3A	67	3 IA2			7.71	-11.34			
3	13	3	CF12	21	1 NI0	40	12 FGB3	7.3	-10.85			
3	13	3	CF12	27	1 NI0	80	12 IL-182	7.2	-4.57			
3	13	3	CF12	49	23 GP61	53	23 β2AR-1	7.55	-11.15			
3	13	3	CF12	49	23 GP61	77	12 APN12	7.81	-11.47			

遺伝子多型セット群

[図1-B]

3	13	3 CCF12	55	3 MPO	68	3 BKRI	11.86	-3.66
3	13	3 CEF12	68	3 BKRI	75	12 LTA2	6	-2.77
3	13	3 BKRI	68	3 BKRI	84	23 IL1B2	9	-99
2	17	1 FRI	29	3 GIA3	30	3 FBG3	8.93	-99
2	17	1 FRI	35	1 ESL2	45	23 LP13	7.46	-4.17
2	17	1 FRI	54	1 IL62	96	23 LRPI	10.83	-5.11
2	17	1 FRI	70	3 APM2	45	4.31	4.31	-99
3	25	3 PAI	29	3 GIA3	45	23 LP13	7.46	-4.17
3	25	3 PAI	29	3 GIA3	96	23 LRPI	10.83	-5.11
3	25	3 PAI	41	12 MMP72	45	23 LP13	7.46	-4.17
2	25	3 PAI	42	3 GCLM1	96	6.54	-99	-99
3	25	3 PAI	44	3 CETP4	45	23 LP13	7.43	-4.16
2	25	3 PAI	45	23 LP13	74	7.46	-4.17	-99
3	25	3 PAI	50	1 β 2AR4	96	12 LTA1	8.55	-2.43
3	25	3 PAI	50	1 β 2AR4	96	23 LRPI	12.76	-8.4
3	25	3 PAI	51	1 GP181	96	23 LRPI	7.69	-11.33
3	25	3 PAI	67	3 IA2	96	23 LRPI	7.74	-11.39
3	25	3 PAI	73	1 VEGF5	74	12 LTA1	7.22	-0.09
3	25	3 PAI	73	1 VEGF5	96	23 LRPI	6.66	-99
3	30	3 FGB3	36	12 FGA1	85	12	5178	0.84
3	30	3 FGB3	38	3 PONAI	50	1 β 2AR4	7.55	-11.15
3	30	3 FGB3	38	3 PONAI	75	12 LTA2	7.38	-0.94
3	30	3 FGB3	38	3 PONAI	83	12C9-3	7.22	-6.78
3	30	3 FGB3	38	3 PONAI	86	12 IL-1B1	7.44	-11.01
3	30	3 FGB3	38	3 PONAI	93	23 TPO1	9.26	-12.98
3	30	3 FGB3	38	3 PONAI	99	12 PGCI2	7.56	-11.17
3	30	3 FGB3	54	1 IL62	98	12 PGCI1	7.15	-6.73
3	30	3 FGB3	74	12 LTA1	99	12 PGCI2	6.96	-6.22
3	30	3 FGB3	83	12C9-3	85	12	5178	6.64
3	30	3 FGB3	83	12C9-3	98	12 PGCI1	7.03	-9.25
2	30	3 FGB3	85	12	5178	6.64	-99	-99
3	30	3 FGB3	98	12 PGCI1	99	12 PGCI2	7.56	-11.17
3	33	1 MCP1	35	1 ESL2	45	23 LP13	8.41	-9.95
2	33	1 MCP1	38	3 PONAI	45	23 LP13	12.34	-2.95
3	33	1 MCP1	44	3 CETP4	45	23 LP13	6.81	-3.95
2	33	1 MCP1	45	23 LP13	68	3 BKRI	6.81	-3.95
3	33	1 MCP1	50	1 β 2AR4	73	1 VEGF5	7.17	-3.47
3	33	1 MCP1	52	23 MMP71	53	23 β 2AR-1	6.7	-6.42
3	33	1 MCP1	52	23 MMP71	99	12 PGCI2	9.46	-6.68
3	33	1 MCP1	53	23 β 2AR-1	68	3 BKRI	7.62	-2.44
2	33	1 MCP1	64	12 TNF ζ 2	90	12 IL-1B2	7.43	-3.03
3	33	1 MCP1	73	1 VEGF5	85	12	5178	6.85
3	49	12 FGB3	49	23 GP61	75	12 LTA2	9.48	-12.25
3	49	23 GP61	68	3 BKRI	75	12 LTA2	8.88	-99
3	69	3 BKRI	69	12 CD161	75	12 LTA2	10.44	-2.17
3	68	3 BKRI	69	12 CD161	90	12 IL-1B2	7.62	-2.44
2	68	3 BKRI	96	23 LRP1	93	23 TPO1	8.71	-2.38
3	73	1 VEGF5	75	12 LTA2	93	23 TPO1	10.02	-2.11
3	73	1 VEGF5	82	12 IL103	93	23 TPO1	9.23	-2.06
3	73	1 VEGF5	83	12C9-3	93	23 TPO1	8.6	-2.13
3	73	1 VEGF5	89	12 IL102	93	23 TPO1	7.61	-2.27

[図2-A]

	Num	SNP	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	Kai	Odds
	3	13	3 CF12	68	3 BKRI	90	12 IL-182		17.58	-12.9			
	3	25	3 PAI	43	1 MTP1	98	23 LRP1		14.29	-18.54			
	3	4	1 ESRa1	43	1 MTP1	70	3 APM2		14.15	-4.36			
	3	4	1 ESRa1	18	23 S2AR	40	12 FGB3		14.13	-4.62			
	2	10	12 GP3A	18	23 S2AR						13.49	-9.9	
	3	25	3 PAI	50	1 β 2AR4	98	23 LRP1		12.76	-6.4			
	3	4	1 ESRa1	70	3 APM2	77	12 APM12		12.24	-3.4			
	3	13	3 CF12	55	3 MPO	68	3 BKRI		11.86	-3.48			
	3	13	3 CF12	53	23 β 2AR-1	68	3 BKRI		11.76	-3.09			
	3	13	3 CF12	24	1 AGTR1-3	31	12 APE2		11.19	-3.2			
	3	30	3 FGB3	38	3 PONA1	54	1 IL82		10.59	-9.9			
	3	33	1 MCP1	36	1 FGA1	96	23 LRP1		10.9	-8.93			
	2	68	3 BKRI	88	1 VWF2				10.62	-3.44			
	3	4	1 ESRa1	11	1 PAR2	27	1 N10		10.6	-4.57			
	3	4	1 ESRa1	12	3 Tbm3	96	23 LRP1		10.45	-4.98			
	3	33	1 MCP1	36	1 FGA1	38	3 PONA1		10.14	-4.88			
	2	68	3 BKRI	78	3 ET1				9.91	-6.43			
	3	33	1 MCP1	53	23 β 2AR-1	68	3 BKRI		9.46	-4.88			
	3	73	1 VEGF5	89	12 IL102	90	12 IL-182		9.18	-3.33			
	3	30	3 FGB3	38	3 PONA1	69	1 CD181		8.59	-9.9			
	3	33	1 MCP1	35	1 ESL2	45	23 LPL3		8.41	-4.95			
	3	13	3 CF12	64	12 TNFa2	82	1 IL103		7.82	-11.47			
	3	13	3 CF12	49	23 GP61	77	12 APM12		7.81	-11.47			
	3	13	3 CF12	27	1 N10	40	12 FGB3		7.59	-3.85			
	2	25	3 PAI	45	23 LPL3				7.46	-4.17			
	2	68	3 BKRI	96	23 LRP1				7.43	-3.03			
	3	40	12 FGB3	49	23 GP61	77	12 APM12		7.31	-6.85			
	3	25	3 PAI	73	1 VEGF5	87	12 MSI		7.27	-4.11			
	3	33	1 MCP1	50	1 β 2AR4	73	1 VEGF5		7.17	-3.7			
	3	30	3 FGB3	54	1 IL62	98	12 PGC11		7.15	-6.73			
	3	30	3 FGB3	83	12C9-3	98	12 PGC11		7.03	-5.25			
	3	4	1 ESRa1	67	3 IA2	69	1 CD181		6.81	-4.42			
	3	33	1 MCP1	52	23 MMP71	53	23 β 2AR-1		6.7	-6.42			
	2	25	3 PAI	42	3 GCLM1				6.54	-9.9			
	2	17	1 FR1	88	1 VWF2				4.47	-9.9			
	2	33	1 MCP1	64	12 TNFa2				4.29	-9.9			
	3	4	1 ESRa1	8	3 PONA2	49	23 GP61		7.43	-11			
	3	4	1 ESRa1	12	3 Tbm3	49	23 GP61		7.43	-11			
	3	4	1 ESRa1	18	23 S2AR	90	12 IL-182		10.67	-6.77			
	3	4	1 ESRa1	26	23 NOS3	83	1 2C9-3		7.47	-11.05			
	3	4	1 ESRa1	28	23 NOS3	96	23 LRP1		8.69	-9.9			
	2	4	1 ESRa1	30	3 FGB3				6.48	-9.9			
	3	4	1 ESRa1	38	3 PONA1	96	23 LRP1		8.92	-7.7			
	3	4	1 ESRa1	49	23 GP61	50	1 β 2AR4		7.37	-10.92			
	3	4	1 ESRa1	49	23 GP61	83	1 2C9-3		7.49	-11.07			
	3	4	1 ESRa1	51	12 GP1-a1	90	12 IL-182		10.56	-5.67			
	3	4	1 ESRa1	67	3 IA2	90	12 IL-182		7	-6.63			

負の遺伝子多型セット群

[図2-B]

3	4	1	ESR <i>a</i> 1	67	3	IA2	96	23	LRP1	7.46	-11.04
3	4	1	ESR <i>b</i> 1	96	23	LRP1	99	3	PQC12	0.55	-9.9
2	10	12	GP3A	37	23	GP <i>b</i> a				6.52	-9.9
3	10	12	GP3A	38	3	PONA1	51	12	GP <i>b</i> a1	6.91	-9.9
3	10	12	GP3A	38	3	PONA1	75	23	LTA2	8.6	-9.9
3	13	3	CF12	49	23	GP61	53	23	β 2AR-1	7.55	-11.15
3	13	3	CF12	68	3	BKR1	78	3	ET1	7.61	-11.23
3	13	3	CF12	68	3	BKR1	84	23	IL1B2	9	-9.9
3	13	3	CF12	68	3	BKR1	88	1	WTF2	9.23	-7.98
2	17	1	FRI	22	1	ESL1				4.44	-9.9
2	17	1	FRI	29	3	GIa3				4.39	-9.9
2	17	1	FRI	35	1	ESL2				4.43	-9.9
2	17	1	FRI	54	1	IL62				4.3	-9.9
2	17	1	FRI	70	3	APM2				4.37	-9.9
3	25	3	PA1	29	3	GIa3	30	3	FGB3	8.93	-9.9
3	25	3	PA1	29	3	GIa3	45	23	LPL3	7.46	-4.17
3	25	3	PA1	29	3	GIa3	96	23	LRP1	10.83	-5.11
2	25	3	PA1	30	3	FGB3				8.95	-9.9
3	25	3	PA1	39	23	CRP1	45	23	LPL3	7.43	-4.16
3	25	3	PA1	41	12	MMP72	45	23	LPL3	7.46	-4.17
3	25	3	PA1	43	1	MTP1	45	23	LPL3	7.32	-5.4
3	25	3	PA1	44	3	CETP4	45	23	LPL3	7.43	-4.16
3	25	3	PA1	67	3	IA2	96	23	LRP1	7.74	-11.39
3	25	3	PA1	73	1	VEGF5	89	12	IL102	6.86	-5.17
3	25	3	PA1	73	1	VEGF5	96	23	LRP1	6.86	-9.9
3	30	3	FGB3	38	3	PONA1	50	1	β 2AR4	7.55	-11.15
3	30	3	FGB3	44	3	CETP4	88	1	WTF2	6.72	-9.9
3	30	3	FGB3	51	12	GP <i>b</i> a1	54	1	IL62	7.11	-6.71
3	30	3	FGB3	51	12	GP <i>b</i> a1	85	12	5178	6.67	-9.9
3	30	3	FGB3	75	23	LTA2	88	1	WTF2	6.7	-9.9
3	30	3	FGB3	82	1	IL103	85	12	5178	6.64	-9.9
3	30	3	FGB3	83	1	2C9-3	85	12	5178	6.64	-9.9
2	30	3	FGB3	85	12	5178				6.64	-9.9
3	30	3	FGB3	97	12	MT1310	98	12	PGC11	7	-5.24
3	33	1	MCP1	44	3	CETP4	45	23	LPL3	6.81	-3.95
2	33	1	MCP1	45	23	LPL3				6.81	-3.95
3	68	3	BKR1	77	12	APM12	78	3	ET1	8.12	-5.68
3	68	3	BKR1	77	12	APM12	88	1	WTF2	8.96	-3.3

[図3-A]

	Num.	SNP	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	Kai	Odds
	3	13	3 CF12	68	3 BKRI	90	12 IL-182	17.58	-12.79				
	3	25	3 PAI	43	1 MTP1	96	23 LRP1	14.29	-18.54				
	3	4	1 ESRa1	23	3 IRS-1	40	12 FGB3	14.26	-4.38				
	3	4	1 ESRa1	43	1 MTP1	70	3 APM2	14.15	-4.36				
	3	33	1 MCP1	51	12 GP1a1	88	3 VWF2	14.1	-5.98				
	3	33	1 MCP1	35	1 ESL2	88	3 VWF2	14.04	-5.30				
	2	10	12 GP3A	18	23 S2AR			13.49	-99				
	3	25	3 PAI	50	1 β 2AR4	96	23 LRP1	12.76	-6.4				
	3	68	3 BKRI	69	12 CD181	78	3 ET1	12.38	-9.76				
	3	73	1 VEGF5	88	3 VWF2	90	12 IL-182	11.24	-9.14				
	3	30	3 FGB3	38	3 PONA1	54	1 IL-82	10.9	-99				
	3	33	1 MCP1	36	1 FGA1	96	23 LRP1	10.9	-8.93				
	3	4	1 ESRa1	11	1 PAR2	27	1 N10	10.6	-4.57				
	3	4	1 ESRa1	12	3 Tbm3	96	23 LRP1	10.45	-4.93				
	3	33	1 MCP1	36	1 FGA1	38	3 PONA1	10.14	-4.88				
	3	33	1 MCP1	53	23 β 2AR-1	68	3 BKRI	9.46	-4.68				
	3	13	3 CF12	68	3 BKRI	84	23 IL1B2	9	-99				
	3	25	3 PAI	73	1 VEGF5	88	3 VWF2	8.99	-89				
	3	33	1 MCP1	35	1 ESL2	45	23 LPL3	8.41	-4.95				
	3	73	1 VEGF5	77	1 APM12	88	3 VWF2	7.63	-4.23				
	3	13	3 CF12	64	12 TNF α 2	75	3 LTAT2	7.56	-11.16				
	3	13	3 CF12	49	23 GP61	53	23 β 2AR-1	7.55	-11.15				
	2	25	3 PAI	45	23 LPL3			7.46	-4.17				
	3	25	3 PAI	73	1 VEGF5	87	12 MS1	7.27	-4.11				
	3	13	3 CF12	27	1 N10	90	12 IL-182	7.2	-4.57				
	3	33	1 MCP1	52	23 MMP71	62	1 APE3	6.92	-6.58				
	3	4	1 ESRa1	67	3 IA2	79	3 RAGE3	6.82	-4.42				
	3	25	3 PAI	38	3 PONA1	76	12 TS41	6.67	-99				
	2	25	3 PAI	42	3 GCLM1			6.54	-99				
	2	17	1 FRI	22	1 ESL1			4.44	-99				
	2	31	1 APE2	88	3 VWF2			4.41	-99				
	3	4	1 ESRa1	8	3 PONA2	26	23 NOS3	7.7	-11.34				
	3	4	1 ESRa1	18	23 S2AR	90	12 IL-182	10.67	-6.77				
	3	4	1 ESRa1	26	23 NOS3	83	12C9-3	7.47	-11.05				
	3	4	1 ESRa1	26	23 NOS3	96	23 LRP1	8.69	-99				
	2	4	1 ESRa1	30	3 FGB3			6.48	-99				
	3	4	1 ESRa1	38	3 PONA1	98	23 LRP1	8.92	-7.77				
	3	4	1 ESRa1	51	12 GP1a1	90	12 IL-182	10.56	-5.67				
	3	4	1 ESRa1	67	3 IA2	90	12 IL-182	7	-6.63				
	3	4	1 ESRa1	67	3 IA2	96	23 LRP1	7.46	-11.04				
	3	4	1 ESRa1	96	23 LRP1	99	3 PGCI2	8.55	-99				
	2	10	12 GP3A	37	23 GP1ba			6.52	-99				
	3	10	12 GP3A	38	3 PONA1	51	12 GP1a1	8.91	-99				

疾の遺伝子多型セット群

[図3-B]

2	17	1	FR1	29	3	G1A3					4.39	-99
2	17	1	FR1	35	1	ES12					4.43	-99
2	17	1	FR1	54	1	IL82					4.3	-99
2	17	1	FR1	70	3	APM2					4.37	-99
2	17	1	FR1	79	3	RAGE3					4.32	-99
3	25	3	PAI	29	3	G1A3	30	3	FGB3	893	-99	
3	25	3	PAI	29	3	G1A3	45	23	LPL3	746	-4.17	
3	25	3	PAI	29	3	G1A3	96	23	LRP1	1083	-5.11	
2	25	3	PAI	30	3	FGB3				895	-99	
3	25	3	PAI	41	12	MMP72	45	23	LPL3	746	-4.17	
3	25	3	PAI	43	1	MTP1	45	23	LPL3	732	-5.4	
3	25	3	PAI	44	3	CETP4	45	23	LPL3	743	-4.16	
2	25	3	PAI	56	12	HANP1				4.35	-99	
3	25	3	PAI	67	3	IA2	96	23	LRP1	774	-11.39	
3	25	3	PAI	73	1	VEGF5	96	23	LRP1	666	-99	
3	30	3	FGB3	38	3	PONA1	50	1	B2AR4	755	-11.15	
3	30	3	FGB3	38	3	PONA1	83	1	C9-3	722	-6.78	
3	30	3	FGB3	97	12	MT1310	98	12	PGC11	7	-5.24	
2	31	1	APE2	48	23	ICAM1				4.22	-99	
2	31	1	APE2	53	23	β 2AR-1				4.32	-99	
2	31	1	APE2	89	12	IL102				4.24	-99	
2	31	1	APE2	96	23	LRP1				4.37	-99	
2	31	1	APE2	99	3	PGC12				4.33	-99	
3	33	1	MCP1	44	3	CETP4	88	3	VWF2	12.26	-4.57	
3	33	1	MCP1	47	23	TNF α 1	88	3	VWF2	12.32	-4.59	
3	33	1	MCP1	50	1	β 2AR4	88	3	VWF2	12.19	-5.45	
3	33	1	MCP1	52	23	MMP71	53	23	β 2AR-1	6.7	-6.42	
3	33	1	MCP1	53	23	β 2AR-1	88	3	VWF2	12.1	-5.42	
2	33	1	MCP1	64	12	TNF α 2				4.29	-99	
3	33	1	MCP1	83	1	IC9-3	88	3	VWF2	12.31	-4.59	
2	33	1	MCP1	88	3	VWF2				12.31	-4.59	

[図]4-A]

Num_SNP	SNP-No	Genotype	遺伝子名	SNP-No	Genotype	遺伝子名	SNP-No	Genotype	遺伝子名	Kai	Odds	
3	13	3	CF12	68	3	BKR1	90	12	IL-182	17.58	-12.79	
3	25	3	PAI	43	1	MTP1	98	23	LRP1	14.29	-18.54	
3	33	1	MCP1	77	12	APM12	88	3	VWF2	14.27	-8.01	
3	33	1	WCP1	51	12	GPIa1	88	3	VWF2	14.1	-5.98	
2	10	12	GP3A	18	23	SZAR				13.49	-99	
3	25	3	PAI	50	1	β 2AR4	98	23	LRP1	12.76	-6.4	
3	4	1	ESRa1	5	3	N1	90	12	IL-182	12.59	-7.54	
3	68	3	BKR1	69	12	CD181	78	3	ET1	12.38	-9.76	
3	73	1	VEGF5	88	3	VWF2	90	12	IL-182	11.24	-9.14	
3	30	3	FGB3	38	3	PONA1	54	1	IL62	10.9	-99	
3	33	1	MCP1	36	1	FGA1	96	23	LRP1	10.9	-8.93	
3	30	3	FGB3	54	1	IL62	86	1	IL-181	10.84	-99	
3	4	1	ESRa1	55	3	MPO	68	3	BKR1	10	-6.47	
3	4	1	ESRa1	43	1	MTP1	68	3	BKR1	9.84	-6.39	
3	30	3	FGB3	38	3	PONA1	93	23	TPO1	9.26	-12.99	
3	13	3	CF12	68	3	BKR1	84	23	IL1B2	9	-99	
3	25	3	PAI	73	1	VEGF5	88	3	VWF2	8.99	-99	
3	4	1	ESRa1	38	3	PONA1	96	23	LRP1	8.92	-7.77	
3	4	1	ESRa1	26	23	NOS3	96	23	LRP1	8.69	-99	
3	13	3	CF12	84	12	TNF α 2	82	1	IL103	7.82	-11.47	
3	13	3	CF12	49	23	GP61	77	12	APM12	7.81	-11.47	
3	25	3	PAI	71	3	REG1	78	12	TS41	7.76	-11.41	
3	4	1	ESRa1	8	3	PONA2	26	23	NOS3	7.7	-11.34	
3	40	12	FGB3	53	23	β 2AR-1	70	1	APM2	7.67	-11.31	
3	4	1	ESRa1	49	23	GP61	83	1	2C9-3	7.49	-11.07	
3	40	12	FGB3	49	23	GP61	77	12	APM12	7.31	-8.85	
3	33	1	MCP1	52	23	MMP71	62	1	APe3	6.92	-6.58	
3	33	1	MCP1	48	23	ICAM1	98	23	LRP1	6.89	-6.55	
3	-	4	1	ESRa1	43	1	MTP1	73	1	VEGF5	6.87	-5.17
3	33	1	MCP1	73	1	VEGF5	86	1	IL-1B1	6.7	-6.42	
2	25	3	PAI	42	3	GCLM1				6.54	-99	
2	17	1	FRI	22	1	ESL1				4.44	-99	
2	31	1	APe2	77	12	APM12				4.42	-99	
3	4	1	ESRa1	8	3	PONA2	49	23	GP61	7.43	-11	
3	4	1	ESRa1	12	3	Tbm3	49	23	GP61	7.43	-11	
3	4	1	ESRa1	18	23	SZAR	90	12	IL-182	10.67	-6.77	
3	4	1	ESRa1	20	12	GSY	49	23	GP61	7.43	-11	
3	4	1	ESRa1	26	23	NOS3	55	3	MPO	6.8	-10.23	
3	4	1	ESRa1	26	23	NOS3	83	1	2C9-3	7.47	-11.05	
3	4	1	ESRa1	26	23	NOS3	86	1	IL-181	7.24	-10.76	
2	4	1	ESRa1	30	3	FGB3				6.48	-99	
3	4	1	ESRa1	38	3	PONA1	68	3	BKR1	8.3	-7.38	
3	4	1	ESRa1	49	23	GP61	50	1	β 2AR4	7.37	-10.92	
3	4	1	ESRa1	49	23	GP61	55	3	MPO	6.85	-10.29	
3	4	1	ESRa1	49	23	GP61	69	12	CD181	7.35	-10.9	

負の遺伝子多型セット群

[図4-B]

3	4	1	ESRa1	49	23	GP61	71	3	REG1	7.07	-10.56
3	4	1	ESRa1	49	23	GP61	93	23	TPO1	7.12	-10.62
2	10	12	GP3A	21	1	CX37				8.92	-99
2	10	12	GP3A	37	23	GP1ba				6.52	-99
3	10	12	GP3A	38	3	PONA1	51	12	GP1ba1	8.91	-99
2	17	1	FRI	29	3	G1A3				4.39	-99
2	17	1	FRI	35	1	ESL2				4.43	-99
2	17	1	FRI	54	1	IL62				4.3	-99
2	17	1	FRI	79	3	RAGE3				4.32	-99
3	25	3	PAI	29	3	G1A3	30	3	FGB3	8.93	-99
3	25	3	PAI	29	3	G1A3	96	23	LRP1	10.83	-5.11
2	25	3	PAI	30	3	FGB3				8.95	-99
3	25	3	PAI	38	3	PONA1	76	12	TS41	6.67	-99
2	25	3	PAI	56	12	HANP1				4.35	-99
3	25	3	PAI	73	1	VEGF5	96	23	LRP1	6.66	-99
3	25	3	PAI	76	12	TS41	85	12	5178	6.7	-99
3	30	3	FGB3	51	12	GP1a1	85	12	5178	6.67	-99
3	30	3	FGB3	82	1	IL103	85	12	5178	6.64	-99
3	30	3	FGB3	82	1	IL103	86	1	IL-181	7.44	-11.01
3	30	3	FGB3	83	1	2C9-3	85	12	5178	6.84	-99
2	30	3	FGB3	85	12	5178				6.84	-99
2	31	1	APE2	48	23	ICAM1				4.22	-99
2	31	1	APE2	53	23	β 2AR-1				4.32	-99
2	31	1	APE2	87	1	MS1				4.33	-99
2	31	1	APE2	88	3	VWF2				4.41	-99
2	31	1	APE2	96	23	LRP1				4.37	-99
3	33	1	MCP1	35	1	ESL2	88	3	VWF2	14.04	-5.36
3	33	1	MCP1	50	1	β 2AR4	88	3	VWF2	12.19	-5.45
3	33	1	MCP1	52	23	MMP71	53	23	β 2AR-1	8.7	-6.42
3	33	1	MCP1	53	23	β 2AR-1	88	3	VWF2	12.1	-5.42
2	33	1	MCP1	64	12	TNF α 2				4.29	-99

[図5-A]

Num	SNP-No	Genotype	SNP-Name	SNP-No	Genotype	SNP-Name	SNP-No	Genotype	SNP-Name	Kai	Odds
3	13	3	CF12	68	3	BKR1	90	12	IL-182	17.58	-12.79
3	25	3	PAL	43	1	MTP1	96	23	LRP1	14.29	-18.54
3	33	1	MCP1	77	12	APM12	88	3	VWF2	14.27	-6.01
2	10	12	GP3A	18	23	S2AR				13.49	-89
3	25	3	PAL	50	1	$\beta2AR4$	98	23	LRP1	12.76	-6.4
3	4	1	ESRa1	5	3	N1	90	12	IL-182	12.59	-7.54
3	68	3	BKR1	69	12	CD181	78	3	ET1	12.38	-9.76
3	73	1	VEGF5	88	3	VWF2	90	12	IL-182	11.24	-9.14
3	30	3	FGB3	38	3	PONA1	54	1	IL62	10.9	-99
3	33	1	MCP1	36	1	FGA1	96	23	LRP1	10.9	-8.93
3	30	3	FGB3	54	1	IL62	86	1	IL-181	10.84	-99
3	4	1	ESRa1	55	3	MPO	68	3	BKR1	10	-6.47
3	4	1	ESRa1	43	1	MTP1	68	3	BKR1	9.84	-6.39
3	13	3	CF12	68	3	BKR1	84	23	IL1B2	9	-99
3	25	3	PAL	73	1	VEGF5	88	3	VWF2	8.99	-99
3	4	1	ESRa1	38	3	PONA1	96	23	LRP1	8.92	-7.77
3	4	1	ESRa1	26	23	NOS3	96	23	LRP1	8.69	-99
3	13	3	CF12	64	12	TNFa2	82	1	IL103	7.82	-11.47
3	13	3	CF12	49	23	GP61	77	12	APM12	7.81	-11.47
3	25	3	PAL	71	3	REG1	76	12	TS41	7.76	-11.41
3	4	1	ESRa1	8	3	PONA2	26	23	NOS3	7.7	-11.34
3	40	12	FGB3	53	23	$\beta2AR-1$	70	1	APM2	7.67	-11.31
3	4	1	ESRa1	49	23	GP61	83	1	2C9-3	7.49	-11.07
3	40	12	FGB3	49	23	GP61	77	12	APM12	7.31	-6.85
3	13	3	CF12	84	23	IL1B2	93	12	TP01	7.01	-6.64
3	33	1	MCP1	52	23	MMP71	62	1	APE3	6.92	-6.58
3	33	1	MCP1	48	23	CAM1	96	23	LRP1	6.88	-6.55
3	33	1	MCP1	73	1	VEGF5	86	1	IL-181	6.7	-6.42
2	25	3	PAL	42	3	GCLM1				6.54	-99
2	17	1	FRI	22	1	ESL1				4.44	-99
2	31	1	APE2	77	12	APM12				4.42	-99
3	4	1	ESRa1	8	3	PONA2	49	23	GP61	7.43	-11
3	4	1	ESRa1	12	3	Tbm3	49	23	GP61	7.43	-11
3	4	1	ESRa1	18	23	S2AR	90	12	IL-182	10.67	-6.77
3	4	1	ESRa1	20	12	GSY	49	23	GP61	7.43	-11
3	4	1	ESRa1	26	23	NOS3	55	3	MPO	6.8	-10.23
3	4	1	ESRa1	26	23	NOS3	83	1	2C9-3	7.47	-11.05
3	4	1	ESRa1	26	23	NOS3	86	1	IL-181	7.24	-10.76
2	4	1	ESRa1	30	3	FGB3				6.48	-99
3	4	1	ESRa1	38	3	PONA1	68	3	BKR1	8.3	-7.36
3	4	1	ESRa1	49	23	GP61	50	1	$\beta2AR4$	7.37	-10.92
3	4	1	ESRa1	49	23	GP61	55	3	MPO	6.85	-10.29
3	4	1	ESRa1	49	23	GP61	69	12	CD181	7.35	-10.9
3	4	1	ESRa1	71	3	REG1				7.07	-10.56
2	10	12	GP3A	21	1	CX37				8.92	-99

負の遺伝子多型セット群

[図5-B]

2	10	12	GP3A	37	23	GP1ba				6.52	-99
2	17	1	FRI	29	3	G1A3				4.39	-99
2	17	1	FRI	35	1	ESL2				4.43	-99
2	17	1	FRI	54	1	IL62				4.3	-99
2	17	1	FRI	79	3	RAGE3				4.32	-99
3	25	3	PAI	29	3	G1A3	30	3	FGB3	8.93	-99
2	25	3	PAI	30	3	FGB3				8.95	-99
3	25	3	PAI	38	3	PONA1	76	12	TS41	6.67	-99
2	25	3	PAI	56	12	HANP1				4.35	-99
3	25	3	PAI	67	3	IA2	98	23	LRP1	7.74	-11.39
3	25	3	PAI	73	1	VEGF5	98	23	LRP1	6.66	-99
3	25	3	PAI	76	12	TS41	93	12	TP01	7.21	-10.74
3	30	3	FGB3	38	3	PONA1	99	12	PGC12	7.56	-11.17
3	30	3	FGB3	82	1	IL103	86	1	L-181	7.44	-11.01
2	31	1	APE2	48	23	CAM1				4.22	-99
2	31	1	APE2	53	23	B2AR-1				4.32	-99
2	31	1	APE2	87	1	MS1				4.33	-99
2	31	1	APE2	88	3	VWF2				4.41	-99
2	31	1	APE2	96	23	LRP1				4.37	-99
3	33	1	MCP1	52	23	MMP71	53	23	B2AR-1	6.7	-6.42
2	33	1	MCP1	84	12	TNF α 2				4.29	-99

[図6]

Num	SNP	SNP-No	Genotype	遺伝子座番	SNP-No	Genotype	遺伝子座番	SNP-No	Genotype	遺伝子座番	Kai	Odds
3	13	3	CF12	98	3	BKR1	90	12	IL-182		17.58	-9.76
3	49	23	GP61	62	12	APF3	75	12	LTA2		14.36	-8.24
3	25	3	PAI	43	1	MTP1	96	23	LRP1		14.29	-18.54
3	4	1	ESRe1	80	3	GCR2	96	23	LRP1		13.83	-1.8
2	10	12	GP3A	18	23	SZAR					13.49	-99
3	33	1	MCP1	90	3	CCR2	88	3	VWF2		12.85	-10.05
3	4	1	ESRe1	5	3	NI	90	12	IL-182		12.59	-7.54
3	25	3	PAI	28	3	GLA3	55	12	MPO		11.73	-7.16
3	13	3	CF12	68	3	BKR1	84	23	IL1B2	9		
3	73	1	VEGF5	98	3	VWF2	90	12	IL-182		11.24	-9.14
3	30	3	FGB3	38	3	PONA1	54	1	IL62		10.9	-99
3	33	1	MCP1	36	1	FGA1	96	23	LRP1		10.9	-8.83
3	70	1	APM2	36	3	IL-181	87	1	MS1		9.57	-13.35
3	13	3	CF12	68	3	TNFa2	82	1	IL103		7.82	-11.47
3	25	3	PAI	73	1	VEGF5	88	3	VWF2		8.99	-99
3	40	12	FGB3	64	12	TNFa2	85	3	5178		8.91	-99
3	40	12	FGB3	70	1	APM2	83	1	TP01		8.55	-99
3	4	1	ESRe1	38	3	PONA1	68	3	BKR1		8.3	-7.36
3	13	3	CF12	64	12	TNFa2	82	1	IL103			
3	25	3	PAI	71	3	REG1	76	12	TS41		7.76	-11.41
3	4	1	ESRe1	8	3	PONA2	26	23	NOS3		7.7	-11.34
3	13	3	CF12	68	3	BKR1	78	3	ET1		7.61	-11.23
2	17	1	FRI	27	12	NI0					4.45	-99
2	31	1	APF2	88	3	VWF2					4.41	-99
2	33	1	MCP1	64	12	TNFa2					4.29	-99
3	4	1	ESRe1	26	23	NOS3	96	23	LRP1		8.69	-99
2	4	1	ESRe1	30	3	FBG3					6.48	-99
3	4	1	ESRe1	49	23	GP61	75	12	LTA2		10.68	-99
3	4	1	ESRe1	96	23	LRP1	99	3	PGC12		8.55	-99
2	10	12	GPJA	21	1	CX37					8.92	-99
2	10	12	GPJA	37	23	GP1ba					6.52	-99
2	17	1	FRI	22	1	ESL1					4.44	-99
2	17	1	FRI	29	3	GLA3					4.39	-99
2	17	1	FRI	32	12	MTHFR					4.34	-99
2	17	1	FRI	35	1	ESL2					4.43	-99
2	17	1	FRI	48	12	ICAM1					4.31	-99
2	17	1	FRI	54	1	IL62					4.3	-99
2	17	1	FRI	79	3	RAGE3					4.32	-99
3	25	3	PAI	27	12	NI0	30	3	FGB3		8.83	-99
3	25	3	PAI	29	3	GLA3	96	23	LRP1		8.93	-99
2	25	3	PAI	30	3	FBG3					8.95	-99
3	25	3	PAI	38	3	PONA1	76	12	TS41		6.67	-99
2	25	3	PAI	42	3	GCLM1					6.54	-99
2	31	1	APF2	96	23	LRP1					4.35	-99
2	31	1	APF2	86	3	IL-181					4.26	-99
2	31	1	APF2	87	1	NS1					4.33	-99
2	31	1	APF2	89	12	IL102					4.24	-99
2	31	1	APF2	96	23	LRP1					4.37	-99
2	31	1	APF2	89	3	PGC12					4.33	-99
3	40	12	GPB3	49	23	GP61	75	12	LTA2		9.48	-13.25
3	49	23	GP61	68	3	EKR1	75	12	LTA2		8.68	-99

負の遺伝子多型セット群

[図7]

	Num	SNP	SNP-No	Genotype	遺伝子座标	SNP-No	Genotype	遺伝子座标	SNP-No	Genotype	遺伝子座標	Kai	Odds
	3	13	3	CF12	88	3	BKR1	90	12	IL-182		17.58	-12.79
	3	25	3	PAI	43	1	MTP1	96	23	LRP1		14.29	-18.54
	3	4	1	ESRa1	80	3	CCR2	96	23	LRP1		13.83	-18
2	10	12	GP3A		18	23	S2AR					13.49	-99
3	33	1	MCP1		80	3	CCR2	88	3	VWF2		12.85	-10.05
3	73	1	VEGF5		88	3	VWF2	90	12	IL-182		11.24	-9.14
3	30	3	FGB3		38	3	PONA1	54	1	IL62		10.9	-99
3	33	1	MCP1		36	1	FGA1	96	23	LRP1		10.9	-8.93
3	70	1	APM2		86	3	IL-181	87	1	MS1		9.57	-13.35
3	30	3	FGB3		32	12	MTHFR	38	3	PONA1		9.51	-13.27
3	4	1	ESRa1		38	3	PONA1	90	12	IL-182		9.48	-13.24
3	13	3	CF12		68	3	BKR1	84	23	IL1B2		9	-99
3	25	3	PAI		73	1	VEGF5	88	3	VWF2		8.98	-99
3	40	12	FGB3		64	12	TNFa2	85	3	5178		8.91	-99
3	13	3	CF12		64	12	TNFa2	82	1	IL103		7.82	-11.47
3	4	1	ESRa1		8	3	PONA2	26	23	NOS3		7.7	-11.34
3	13	3	CF12		88	3	BKR1	78	3	ET1		7.61	-11.23
3	30	3	FGB3		98	12	PGC11	99	12	PGC12		7.56	-11.17
3	49	23	GP81		69	1	CD181	80	3	CCR2		7.55	-11.14
2	25	3	PAI		42	3	GCLM1					6.54	-99
2	17	1	FR1		27	12	N10					4.45	-99
2	31	1	APE2		88	3	VWF2					4.41	-99
2	33	1	MCP1		84	12	TNFa2					4.29	-99
3	4	1	ESRa1		26	23	NOS3	96	23	LRP1		8.69	-99
2	4	1	ESRa1		30	3	FGB3					6.48	-99
2	10	12	GP3A		21	1	CX37					8.92	-99
2	10	12	GP3A		37	23	GP1ba					6.52	-99
2	17	1	FR1		22	1	ESL1					4.44	-99
2	17	1	FR1		29	3	G1A3					4.39	-99
2	17	1	FR1		32	12	MTHFR					4.34	-99
2	17	1	FR1		35	1	ESL2					4.43	-99
2	17	1	FR1		48	12	ICAM1					4.31	-99
2	17	1	FR1		54	1	IL62					4.3	-99
2	17	1	FR1		79	3	RAGE3					4.32	-99
3	25	3	PAI		27	12	N10	30	3	FGB3		8.93	-99
3	25	3	PAI		29	3	G1A3	30	3	FGB3		8.93	-99
2	25	3	PAI		30	3	FGB3					8.95	-99
2	25	3	PAI		56	12	HANP1					4.35	-99
3	25	3	PAI		73	1	VEGF5	96	23	LRP1		6.66	-99
3	30	3	FGB3		38	3	PONA1	69	1	CD181		8.59	-99
2	31	1	APE2		86	3	IL-181					4.26	-99
2	31	1	APE2		87	1	MS1					4.33	-99
2	31	1	APE2		89	12	IL102					4.24	-99
2	31	1	APE2		96	23	LRP1					4.37	-99

負の遺伝子多型セット群

[図8]

	Num	SNP	SNP-No	Genotype	遺伝子名	SNP-No	Genotype	遺伝子名	SNP-No	Genotype	遺伝子名	Kai	Odds
	3	13	3	CF12	68	3	BKRI	90	12	IL-182	17.58	-12.79	
	3	25	3	PAI	43	1	MTP1	96	23	LRP1	14.29	-18.54	
	3	4	1	ESRa1	80	3	ICCR2	96	23	LRP1	13.83	-18	
	2	10	12	GP3A	18	23	S2AR				13.49	-99	
	3	33	1	MCP1	80	3	CCR2	88	3	WIF2	12.85	-10.05	
	3	73	1	VEGF5	88	3	WIF2	90	12	IL-182	11.24	-9.14	
	3	30	3	FGB3	38	3	PONA1	54	1	IL62	10.9	-99	
	3	70	1	APM2	86	3	IL-181	87	1	MS1	9.57	-13.35	
	3	30	3	FGB3	32	12	MTHFR	38	3	PONA1	9.51	-13.27	
	3	4	1	ESRa1	38	3	PONA1	90	12	IL-182	9.48	-13.24	
	3	13	3	CF12	68	3	BKRI	84	23	IL1B2	9	-99	
	3	25	3	PAI	73	1	VEGF5	88	3	WIF2	8.99	-99	
	3	40	12	FGB3	64	12	TNF α 2	85	3		5.178	-99	
	3	4	1	ESRa1	36	12	FGA1	49	23	GP61	8.63	-99	
	3	13	3	CF12	64	12	TNF β 2	82	1	IL103	7.82	-11.47	
	3	4	1	ESRa1	8	3	PONA2	26	23	NOS3	7.7	-11.34	
	3	13	3	CF12	68	3	BKRI	78	3	ET1	7.61	-11.23	
	3	30	3	FGB3	98	12	PGC11	99	12	PGC12	7.56	-11.17	
	3	49	23	GP61	69	1	CD181	80	3	CCR2	7.55	-11.14	
	2	25	3	PAI	42	3	GCLM1				6.54	-99	
	2	17	1	FRI	27	12	N10				4.45	-99	
	2	31	1	APE2	88	3	VWF2				4.41	-99	
	2	33	1	MCP1	64	12	TNF β 2				4.29	-99	
	3	4	1	ESRa1	26	23	NOS3	96	23	LRP1	8.69	-99	
	2	4	1	ESRa1	30	3	FGB3				6.48	-99	
	2	10	12	GP3A	21	1	CX37				8.92	-99	
	2	17	12	GP3A	37	23	GP1ba				6.52	-99	
	2	17	1	FRI	22	1	ESL1				4.44	-99	
	2	17	1	FRI	54	1	IL62				4.39	-99	
	2	17	1	FRI	29	3	G1A3				4.34	-99	
	2	17	1	FRI	32	12	MTHFR				4.32	-99	
	3	25	3	PAI	27	12	N10	30	3	FGB3	8.93	-99	
	3	25	3	PAI	29	3	G1A3	30	3	FGB3	8.93	-99	
	2	25	3	PAI	30	3	FGB3				8.95	-99	
	2	25	3	PAI	56	12	HANP1				4.35	-99	
	3	25	3	PAI	73	1	VEGF5	98	23	LRP1	6.68	-99	
	3	30	3	FGB3	38	3	PONA1	69	1	CD181	8.59	-99	
	2	31	1	APE2	86	3	IL-181				4.26	-99	
	2	31	1	APE2	87	1	MS1				4.33	-99	
	2	31	1	APE2	89	12	IL102				4.24	-99	
	2	31	1	APE2	96	23	LRP1				4.37	-99	

負の遺伝子多型セット群

[図9]

	Num	SNP	SNP-No	Genotype	遺伝子座番	SNP-No	Genotype	遺伝子座番	SNP-No	Genotype	遺伝子座番	Kai	Odds
	3	13	3 CF12	68	3 BKRI	90	12 IL-182		17.58	-12.79			
	3	25	3 PAI	43	1 MTP1	96	23 LRP1		14.29	-18.54			
	3	4	1 ESRa1	80	3 CCR2	96	23 LRP1		13.83	-18			
2	10	12 GP3A	18	23 SPAR					13.49	-99			
3	33	1 MCP1	80	3 CCR2	88	3 VWF2		12.85	-10.05				
3	30	3 FGB3	38	3 PONA1	54	1 IL62		10.9	-99				
3	70	1 APM2	86	3 IL-181	87	1 MSI		9.57	-13.35				
3	30	3 FGB3	32	12 MTHFR	38	3 PONA1		9.51	-13.27				
3	4	1 ESRa1	38	3 PONA1	90	12 IL-182		9.48	-13.24				
3	13	3 CF12	68	3 BKRI	84	23 IL1B2		9	-99				
3	25	3 PAI	73	1 VEGF5	88	3 VWF2		8.99	-99				
3	40	12 FGB3	64	12 TNFa2	85	3	5.178	8.91	-99				
3	4	1 ESRa1	36	12 FGA1	49	23 GPG1		8.63	-99				
3	13	3 CF12	64	12 TNFa2	82	1 IL103		7.82	-11.47				
3	4	1 ESRa1	8	3 PONA2	26	23 NOS3		7.7	-11.34				
3	13	3 CF12	68	3 BKRI	78	3 ET1		7.61	-11.23				
3	30	3 FGB3	98	12 PGCI1	99	12 PGCI2		7.56	-11.17				
3	49	23 GP61	69	1 CD181	80	3 CCR2		7.55	-11.14				
2	25	3 PAI	42	3 GCLM1				6.54	-99				
2	17	1 FRI	27	12 N10				4.45	-99				
2	31	1 APE2	88	3 VWF2				4.41	-99				
2	33	1 MCP1	64	12 TNFa2				4.29	-99				
3	4	1 ESRa1	26	23 NOS3	96	23 LRP1		8.69	-99				
2	4	1 ESRa1	30	3 FGB3				6.48	-99				
2	10	12 GP3A	21	1 CX37				6.92	-99				
2	10	12 GP3A	37	23 GPIba				6.52	-99				
2	17	1 FRI	22	1 ESL1				4.44	-99				
2	17	1 FRI	29	3 GIA3				4.39	-99				
2	17	1 FRI	32	12 MTHFR				4.34	-99				
2	17	1 FRI	35	1 ESL2				4.43	-99				
3	25	3 PAI	27	12 N10	30	3 FGB3		4.31	-99				
3	25	3 PAI	29	3 GIA3	30	3 FGB3		8.93	-99				
2	25	3 PAI	30	3 FGB3				8.95	-99				
2	25	3 PAI	56	12 HANP1				4.35	-99				
3	25	3 PAI	73	1 VEGF5	96	23 LRP1		6.86	-99				
3	30	3 FGB3	38	3 PONA1	69	1 CD181		8.59	-99				
2	31	1 APE2	86	3 IL-181				4.26	-99				
2	31	1 APE2	87	1 MSI				4.33	-99				
2	31	1 APE2	89	12 IL102				4.24	-99				
2	31	1 APE2	96	23 LRP1				4.37	-99				

負の遺伝子多型セット群

[図10]

SNP-No	Genotype
13	3
68	3
75	12
73	1
55	3
93	23
33	1
4	1
40	12
25	3
77	12
90	12
74	12
38	3
29	3
99	12
69	12
50	1
35	1
96	23
53	23
45	23
30	3
10	12
80	3
54	1
83	1
48	1
86	12
49	23
76	23
82	12
18	23
27	1
89	12
11	1
98	12
12	3
41	12
70	3
51	1
67	3
52	23
44	3
37	23
26	23
5	3
78	3
36	12
42	3
17	1
8	3
20	12
23	3
85	12
64	12
84	23

[図11]

SNP-No	Genotype
68	3
13	3
4	1
33	1
25	3
96	23
73	1
88	1
77	12
45	23
24	1
31	12
53	23
40	12
90	12
18	23
70	3
30	3
50	1
27	1
38	3
10	12
78	3
49	23
89	12
43	1
64	12
36	1
55	3
67	3
42	3
51	12
29	3
98	12
52	23
44	3
17	1
87	12
69	1
11	1
83	1
54	1
82	1
35	1
12	3
75	23
37	23
26	23
97	12
41	12
39	23
85	12
84	23
22	1
8	3
99	3

[図12]

SNP-No	Genotype
4	1
33	1
25	3
88	3
13	3
68	3
90	12
96	23
38	3
53	23
73	1
45	23
43	1
30	3
10	12
27	1
40	12
23	3
69	12
78	3
51	12
36	1
70	3
18	23
35	1
64	12
67	3
75	3
29	3
50	1
79	3
11	1
49	23
17	1
31	1
52	23
77	1
83	1
42	3
98	12
44	3
87	12
26	23
84	23
37	23
62	1
12	3
47	23
97	12
76	12
99	3
41	12
54	1
8	3
22	1
48	23
89	12
56	12

[図13]

SNP-No	Genotype
33	1
4	1
88	3
25	3
68	3
73	1
96	23
90	12
13	3
10	12
30	3
43	1
49	23
38	3
77	12
53	23
86	1
82	1
64	12
69	12
40	12
18	23
50	1
78	3
26	23
51	12
76	12
52	23
29	3
48	23
35	1
17	1
31	1
42	3
54	1
70	1
55	3
36	1
85	12
71	3
21	1
5	3
62	1
84	23
93	23
37	23
83	1
8	3
22	1
79	3
87	1
56	12
12	3
20	12

[図14]

SNP-No	Genotype
33	1
4	1
13	3
68	3
25	3
96	23
90	12
88	3
77	12
73	1
10	12
49	23
30	3
86	1
18	23
38	3
82	1
64	12
93	12
84	23
53	23
69	12
40	12
78	3
43	1
52	23
76	12
26	23
50	1
48	23
36	1
17	1
31	1
54	1
42	3
70	1
55	3
21	1
62	1
5	3
71	3
37	23
99	12
83	1
8	3
29	3
67	3
35	1
22	1
79	3
87	1
12	3
20	12
56	12

[図15]

SNP-No	Genotype
25	3
90	12
68	3
4	1
96	23
33	1
13	3
88	3
75	12
49	23
10	12
80	3
73	1
70	1
29	3
38	3
36	1
40	12
64	12
55	12
30	3
62	12
86	3
87	1
5	3
18	23
43	1
76	12
26	23
17	1
31	1
93	1
71	3
82	1
54	1
78	3
21	1
8	3
84	23
37	23
42	3
85	3
99	3
27	12
56	12
89	12
35	1
48	12
22	1
32	12
79	3

[図16]

SNP-No	Genotype
96	23
90	12
13	3
25	3
33	1
68	3
88	3
80	3
4	1
30	3
10	12
73	1
38	3
36	1
64	12
43	1
86	3
87	1
18	23
70	1
69	1
42	3
49	23
26	23
78	3
17	1
31	1
82	1
84	23
99	12
98	12
21	1
8	3
32	12
37	23
40	12
85	3
54	1
29	3
27	12
89	12
56	12
35	1
48	12
22	1
79	3

[図17]

SNP-No	Genotype
90	12
13	3
25	3
88	3
68	3
80	3
4	1
96	23
30	3
10	12
33	1
73	1
38	3
64	12
86	3
87	1
43	1
70	1
18	23
49	23
69	1
42	3
26	23
78	3
17	1
31	1
82	1
99	12
98	12
21	1
8	3
84	23
32	12
37	23
40	12
85	3
54	1
36	12
29	3
27	12
89	12
56	12
35	1
48	12
22	1
79	3

[図18]

SNP-No	Genotype
13	3
25	3
68	3
80	3
90	12
4	1
96	23
88	3
33	1
30	3
10	12
38	3
64	12
86	3
87	1
43	1
70	1
18	23
49	23
73	1
69	1
42	3
26	23
78	3
17	1
31	1
82	1
99	12
98	12
21	1
8	3
84	23
32	12
37	23
40	12
85	3
54	1
36	12
29	3
27	12
89	12
56	12
35	1
48	12
22	1
79	3

[図19-A]

	Num	SNP	SNP-No	Genotype	遺伝子型	SNP-No	Genotype	遺伝子型	SNP-No	Genotype	遺伝子型	Kai	Ords
	3	8	12 PONA2	24	12 AGTR1-3	31	3 APE2	14.56	521				
	2	9	12 PONA2	31	3 APE2		12 IA2	13.32	442				
	3	3	3 ACE ID	33	4 MCP1	67	12 IA2	13.29	444				
	3	3	3 ACE ID	49	3 FGFB3	67	12 IA2	13.08	277				
	3	33	3 MCP1	67	12 IA2	68	12 EKRI	12.91	272				
	3	3	3 ACE ID	40	3 FGFB3	51	23 GP1e1	12.03	259				
	2	53	1 B2AR-1	70	12 APM2		12 EKRI	11.84	338				
	3	3	3 ACE ID	67	12 IA2	96	1 LRP1	11.43	241				
	3	33	3 MCP1	51	23 GP1e1	68	12 EKRI	10.78	242				
	3	1	3 ABCA1	17	3 FRI	30	1 FGFB3	10.74	239				
	3	53	1 B2AR-1	84	1 IL1B2	98	3 PGC11	10.34	249				
	3	1	3 ABCA1	26	1 NOS3	30	1 FGFB3	10.26	248				
	3	1	3 ABCA1	4	23 ESRA1	30	1 FGFB3	10.05	236				
	3	3	3 ACE ID	51	23 GP1e1	96	1 LRP1	10.03	222				
	3	3	3 ACE ID	75	3 LTa2	67	23 MS1	10.02	123				
	3	3	3 ACE ID	13	12 GF12	90	3 IL-1B2	9.71	209				
	3	8	12 PONA2	24	12 AGTR1-3	25	12 PAI	9.69	302				
	3	3	3 ACE ID	39	3 CRP1	50	23 B2AR4	9.67	719				
	3	3	3 ACE ID	33	3 MCP1	90	3 IL-1B2	9.6	268				
	3	33	3 MCP1	42	1 GOLM1	74	3 LTa1	9.36	704				
	3	8	12 PONA2	26	1 NOS3	45	1 LPL3	9.25	358				
	3	1	3 ABCA1	17	3 FRI	38	12 PONA1	9.12	242				
	3	53	1 B2AR-1	62	1 APE3	98	3 PGC11	9.05	247				
	3	3	3 ACE ID	39	12 PONA1	42	1 GCLM1	9.05	22				
	3	1	3 ABCA1	38	12 PONA1	64	3 INF22	9.02	235				
	3	3	3 ACE ID	13	12 CF12	88	12 WF2	8.93	21				
	3	3	3 ACE ID	49	3 FGFB3	90	3 IL-1B2	8.89	203				
	3	29	12 G1A3	37	1 QP1e1	78	12 ET1	8.85	517				
	3	12	12 Tbm3	84	1 IL1B2	85	3	5178	8.84	304			
	3	3	3 ACE ID	25	12 PAI	33	3 MCP1	8.66	32				
	3	29	12 G1A3	39	3 CRP1	78	12 ET1	8.49	424				
	3	3	3 ACE ID	7	1 N7	27	3 NI0	8.39	293				
	3	1	3 ABCA1	4	23 ESRA1	88	12 WF2	8.05	204				
	3	1	3 ABCA1	4	23 ESRA1	96	1 LRP1	7.73	203				
	3	65	12 MPO	86	3 IL-1B1	96	1 LRP1	7.71	614				
	3	1	3 ABCA1	40	3 FGFB3	51	23 GP1e1	7.63	251				
	3	3	3 ACE ID	73	23 VEGF5	87	23 MS1	7.32	247				
	2	53	1 B2AR-1	64	23 ILB2		3 LPL3	7.25	246				
	3	12	12 Tbm3	26	1 NOS3	62	1 APE3	7.21	221				
	1	74	3 LTa1		12 CYPBA4	96	1 LRP1	7.15	22				
	3	77	3 APM12	94	12 CYPBA4	96	1 LRP1	7.14	313				
	3	55	12 MPO	88	12 WF2	96	1 LRP1	7.09	245				
	3	3	3 ACE ID	93	1 TP01	96	1 LRP1	7.03	312				
	3	36	3 FOA1	73	23 VEGF5	90	3 IL-1B2	6.98	223				
	3	55	12 MPO	90	3 IL-1B2	96	1 LRP1	6.97	23				
	3	33	3 MCP1	67	12 IA2	85	3	5178	6.89	21			
	3	33	3 MCP1	51	23 GP1e1	80	12 CORR2	6.73	216				
	2	77	3 APM12	80	12 CCR2		3 LPL3	6.7	433				
	3	36	3 FOA1	78	12 ET1	90	3 IL-1B2	6.67	22				
	3	12	12 Tbm3	40	3 FGFB3	73	23 VEGF5	6.65	23				
	2	77	3 APM12	90	3 IL-1B2		12 Tbm3	6.64	283				
	1	20	3 CSY		3 ACE ID	12	3 NI0	4.52	89				
	3	1	3 ABCA1	3	3 ACE ID	27	3 LGB3	6.8	99				
	3	1	3 ABCA1	3	3 ACE ID	30	12 Tbm3	10.24	99				
	3	1	3 ABCA1	3	3 ACE ID	37	1 GP1ba	7.19	277				
	3	1	3 ABCA1	3	3 ACE ID	90	1 LRP1	6.69	263				
	3	1	3 ABCA1	10	3 GP3A	30	1 LGB3	8.4	298				
	3	1	3 ABCA1	10	3 GP3A	38	12 PONA1	8.17	206				
	3	1	3 ABCA1	10	3 GP3A	38	12 PONA1	7.22	209				

正の遺伝子多型セット群

[図19-B]

3	-	3 ABCA1	10	3 GP3A	53	1 β2AR-1	7.76	3.59
3	-	3 ABCA1	19	12 MNP9	30	1 FGb3	8.37	2.03
3	-	3 ABCA1	19	12 MNP9	38	12 PONA1	7.09	2.05
3	-	3 ABCA1	28	12 AGT1	30	1 FGb3	8.06	2.03
3	-	3 ABCA1	29	12 AGT1	53	1 β2AR-1	7.17	3.43
3	-	3 ABCA1	37	1 GP1ba	53	1 β2AR-1	6.88	4.41
3	-	3 ABCA1	37	1 GP1ba	77	3 APM12	6.84	8.9
3	-	3 ABCA1	38	12 PONA1	49	3 FGb3	7.75	2.59
3	-	3 ABCA1	38	12 PONA1	71	23 REGI	6.92	2.04
3	-	3 ABCA1	38	12 PONA1	73	12 ET1	7.55	2.17
3	-	3 ABCA1	38	12 PONA1	98	1 LRP1	8.09	2.42
3	-	3 ABCA1	38	12 PONA1	98	3 PGCI1	7.84	2.83
3	-	3 ABCA1	49	3 FCB3	67	12 TA2	7.17	2.46
3	-	3 ABCA1	53	1 β2AR-1	85	3	5178	
3	-	3 ACE1D	7	1N7	50	23 β2AR4	7.42	4.62
3	-	3 ACE1D	8	12 PONA2	16	12 hepatic lipase	7.25	3.8
3	-	3 ACE1D	8	12 PONA2	31	3 APF2	8.75	5.13
3	-	3 ACE1D	8	12 PONA2	32	23 MTHFR	9.21	6.94
3	-	3 ACE1D	8	12 PONA2	45	11PL3	8.03	4.84
2	-	3 ACE1D	12	12 Tbn3	12	3	805	3.84
3	-	3 ACE1D	13	12 CF12	39	12 PONA1	7.39	2.15
3	-	3 ACE1D	13	12 CF12	50	23 β2AR4	8.24	10.71
3	-	3 ACE1D	19	12 MNP9	50	23 β2AR4	8.75	5.13
3	-	3 ACE1D	19	12 MNP9	87	23 MS1	7.1	2.5
3	-	3 ACE1D	25	12 PA1	50	23 β2AR4	8.6	6.81
3	-	3 ACE1D	25	12 PA1	87	23 MS1	7.17	2.45
3	-	3 ACE1D	25	12 PA1	93	1 TPQ1	6.91	3.1
3	-	3 ACE1D	27	3 N10	38	12 PONA1	7.34	3.47
3	-	3 ACE1D	27	3 N10	88	12 WF2	6.88	2.87
3	-	3 ACE1D	27	3 N10	96	1 LRP1	6.92	2.73
3	-	3 ACE1D	32	23 MTHFR	38	12 PONA1	6.9	2.1
3	-	3 ACE1D	32	23 MTHFR	51	23 GPI6	7.29	2.1
3	-	3 ACE1D	32	23 MTHFR	67	12 IA2	7.26	2.14
3	-	3 ACE1D	33	3 MGP1	37	1 GPI6	7.13	2.21
3	-	3 ACE1D	33	3 MCP1	42	1 GGM1	6.64	2.31
3	-	3 ACE1D	33	3 MCP1	51	23 GPI6	9.62	31.9
3	-	3 ACE1D	37	1 GP1ba	50	23 β2AR4	8.79	6.71
3	-	3 ACE1D	39	12 PONA1	51	23 GPI6	8.2	2.19
3	-	3 ACE1D	38	12 PONA1	67	12 IA2	8.64	2.24
3	-	3 ACE1D	39	3 CRP1	87	23 MS1	6.74	2.2
3	-	3 ACE1D	40	3 FGB3	50	23 β2AR4	6.72	5.5
3	-	3 ACE1D	42	1 GCLM1	50	23 β2AR4	8.89	11.41
3	-	3 ACE1D	42	1 GCLM1	93	1 TPQ1	7.18	2.02
2	-	3 ACE1D	50	23 β2AR4	93	1 TPQ1	8.72	5.11
3	-	3 ACE1D	51	23 GP141	73	23 VEGF5	8.51	2
3	-	3 ACE1D	51	23 GP1a1	90	3 IL-182	8.76	2.04
3	-	3 ACE1D	51	3 FGB3	93	12 PA1	8.78	2.78
3	-	3 ACE1D	67	12 IA2	73	23 APF2	8.21	4.42
3	-	3 ACE1D	67	12 IA2	90	3 IL-182	8.18	2.02
3	-	3 ACE1D	67	12 IA2	93	1 TPQ1	7.83	6.21
3	-	3 ACE1D	10	3 GP3A	22	1 ESL1	6.73	2.26
3	-	3 ACE1D	10	3 GP3A	25	12 PA1	8.78	2.78
3	-	3 ACE1D	10	3 GP3A	31	3 APF2	13.32	4.42
3	-	3 ACE1D	10	3 GP3A	67	12 IA2	7.68	3.26
3	-	3 ACE1D	10	3 GP3A	85	3	5178	3.84
3	-	3 ACE1D	15	12 MNP-12	22	1 ESL1	6.73	2.26
3	-	3 ACE1D	15	12 MNP-12	25	12 PA1	8.78	2.78
3	-	3 ACE1D	15	12 MNP-12	31	3 APF2	13.32	4.42
3	-	3 ACE1D	15	12 MNP-12	67	12 IA2	7.68	3.26
3	-	3 ACE1D	15	12 MNP-12	85	3	5178	3.84

[図19-C]

3	9	12 PON42	21	12 CX37	22	1 ESL1	7.08	2.34
3	9	12 PON42	21	12 CX37	25	12 PAI	9.26	2.63
3	9	12 PON42	21	12 CX37	26	1 NOS3	7.15	2.63
3	9	12 PON42	21	12 CX37	31	3 APE2	12.31	4.22
3	9	12 PON42	21	12 CX37	67	12 IA2	8.68	3.82
3	9	12 PON42	21	12 CX37	85	3	5178	8.84
2	8	12 PON42	22	1 ESL1	26	1 NOS3	7.15	2.63
3	8	12 PON42	24	12 AGTR1-3	67	12 IA2	7.22	3.16
3	8	12 PON42	24	12 AGTR1-3	67	12 PAI	8.78	2.78
2	8	12 PON42	25	12 PAI	31	3 APE2	10.83	4.32
3	9	12 PON42	26	1 NOS3	32	23 MTHFR	7.92	4.01
3	9	12 PON42	26	1 NOS3	43	12 MTP1	7.62	2.6
3	8	12 PON42	26	1 NOS3	63	12 HANP2	6.76	2.39
3	8	12 PON42	26	1 NOS3	64	3 TNFa2	6.84	2.45
3	9	12 PON42	26	1 NOS3	73	23 VEGF5	7.13	2.92
3	9	12 PON42	26	1 NOS3	79	23 RAGE3	7.57	3.23
3	9	12 PON42	32	23 MTHFR	85	3	5178	7.09
3	8	12 PON42	32	23 MTHFR	67	12 IA2	7.7	3.2
3	8	12 PON42	33	12 PON41	67	12 IA2	8.61	3.8
3	8	12 PON42	43	12 MTP1	85	3	5178	7.5
3	9	12 PON42	43	12 MTP1	67	12 IA2	7.89	3.28
3	9	12 PON42	51	23 GP1a1	68	12 EKRI	7.59	4.71
3	8	12 PON42	51	23 GP1a1	79	23 RAGES3	8.13	3.6
3	8	12 PON42	51	23 GP1a1	98	1(LRP1)	9.06	4.4
3	9	12 PON42	63	12 HANP2	67	12 IA2	7.68	3.26
3	8	12 PON42	63	12 HANP2	85	3	5178	8.84
2	8	12 PON42	67	12 IA2	7.89	3.28		
2	8	12 PON42	65	3	5178	6.66	3.26	
3	12	12 Tbm3	25	12 PAI	62	1 APE3	7.03	2.05
3	12	12 Tbm3	25	12 PAI	85	3	5178	7.08
3	12	12 Tbm3	33	3 MCP1	84	1(LB2	6.7	2.83
3	12	12 Tbm3	40	3 FGB3	62	1 APE3	6.86	2.22
3	12	12 Tbm3	53	1 /ZAR-1	64	1(LB2	7.12	3.77
3	12	12 Tbm3	70	12 APm2	85	3	5178	7.76
2	12	12 Tbm3	74	3 LTa1	85	3	5178	6.06
3	29	12 QIA3	37	1 GP1ba	38	12 FON41	7.32	9.74
3	29	12 QIA3	37	1 GP1ba	39	3 CRP1	8.1	4.87
3	29	12 QIA3	37	1 GP1ba	43	12 MTP1	7.08	3.81
3	29	12 QIA3	37	1 GP1ba	68	12 EKRI	7.14	4.54
2	29	12 QIA3	38	12 DON41	51	23 GP1a1	7.24	6.86
3	29	12 QIA3	39	3 CRP1	68	12 EKRI	6.67	9.04
3	29	12 QIA3	39	3 CRP1	78	12 ET1	8.08	4.9
3	29	12 QIA3	42	1 GCLM1	78	12 ET1	7.39	9.9
3	29	12 QIA3	43	12 MTP1	51	23 GP1a1	6.69	9.06
3	29	12 QIA3	43	12 MTP1	78	12 ET1	7.41	3.49
3	29	12 QIA3	51	23 GP1a1	52	1(MP7)	6.65	9.02
3	29	12 QIA3	51	23 GP1a1	78	12 ET1	6.88	9.25
3	29	12 QIA3	51	23 GP1a1	70	12 APm2	11.32	3.71
3	29	12 QIA3	62	1 APE3	78	12 ET1	6.97	3.38
3	29	12 QIA3	67	12 IA2	98	1(RP1)	6.94	9.9
3	33	3 MCP1	67	12 IA2	74	3 LTa1	7.65	10.11
3	33	3 MCP1	74	3 LTa1	78	12 ET1	7.69	3.84
3	53	1 /ZAR-1	56	23 HANP1	70	12 ET1	11.01	3.24
3	53	1 /ZAR-1	62	1 APE3	70	12 APm2	11.32	3.71
3	53	1 /ZAR-1	67	12 IA2	70	12 APm2	9.01	4.4
3	53	1 /ZAR-1	73	23 VEGF5	80	12 CCR2	7.17	2.77
3	53	1 /ZAR-1	80	12 CCR2	98	3 FGCI1	7.84	3.8
2	55	12 MPO	69	3 CD181	98	4.46	9.9	9.9

[図20-A]

Num	SNP	SNP-No	Genotype	遺伝子座番	SNP-No	Genotype	遺伝子座番	SNP-No	Genotype	遺伝子座番	Kai	Odds
3	8	12 PONA2	30	12 FGB3	31	3 APE2	15.08	5.33				
3	3	3 ACE ID	33	3 MCP1	67	12 1A2	13.29	4.44				
2	53	1 β 2AR-1	70	12 APN2	25	12 PAI	11.84	3.38				
3	8	12 PONA2	23	3 IRS-1	45	1 LPL3	10.1	3.09				
3	8	12 PONA2	26	1 NOS3	50	23 β 2AR4	9.25	3.58				
3	3	3 ACE ID	42	1 GCLM1	50	23 β 2AR4	8.89	11.41				
3	29	12 GIa3	37	1 GP1ba	78	12 ET1	8.85	5.17				
3	12	12 Tbm3	84	1 IL1B2	85	3	5178	8.84	3.04			
3	3	3 ACE ID	37	1 GP1ba	50	23 β 2AR4	8.79	6.71				
3	3	3 ACE ID	19	12 MMMP9	50	23 β 2AR4	8.75	5.13				
3	1	3 ABCA1	38	12 PONA1	80	3 CCR2	8.42	3.74				
3	12	12 Tbm3	21	1 CX37	85	3	5178	8.31	3.14			
2	3	3 ACE ID	12	12 Tbm3				8.05	3.84			
3	1	3 ABCA1	53	1 β 2AR-1	85	3	5178	7.87	6.2			
3	1	3 ABCA1	10	3 GP3A	53	1 β 2AR-1	7.76	3.58				
3	3	3 ACE ID	38	12 PONA1	68	1 BKRI	7.43	3.95				
3	29	12 GIa3	42	1 GCLM1	78	12 ET1	7.42	4.82				
3	51	3 GP1a1	86	1 IL1B1	89	3 IL102	7.25	9.9				
3	1	3 ABCA1	80	3 CCR2	89	3 IL102	7.14	3.84				
3	77	3 APN12	94	12 CTP3A4	96	1 LRP1	7.14	3.13				
3	12	12 Tbm3	53	1 β 2AR-1	84	1 IL1B2	7.12	5.77				
3	1	3 ABCA1	37	1 GP1ba	77	3 APM12	6.94	9.9				
3	12	12 Tbm3	40	3 FGB3	68	1 BKRI	6.87	4.43				
3	55	12 MPO	79	12 PAGE3	93	23 TPO1	6.84	4.42				
3	51	3 GP1a1	62	1 APE3	86	1 IL1B1	6.78	4.37				
1	20	3 GSY						4.52	9.9			
3	1	3 ABCA1	3	3 ACE ID	12	12 Tbm3	6.8	9.9				
3	1	3 ABCA1	28	12 AGT1	53	1 β 2AR-1	7.17	3.43				
3	1	3 ABCA1	37	1 GP1ba	53	1 β 2AR-1	6.88	4.41				
3	3	3 ACE ID	7	1 N7	50	23 β 2AR4	7.42	4.62				
3	3	3 ACE ID	8	12 PONA2	31	3 APE2	8.75	5.13				
3	3	3 ACE ID	8	12 PONA2	32	23 MTHFR	9.21	6.94				
3	3	3 ACE ID	13	12 CF12	50	23 β 2AR4	8.24	10.71				
3	3	3 ACE ID	25	12 PAI	50	23 β 2AR4	8.8	6.01				
3	3	3 ACE ID	40	3 FGB3	50	23 β 2AR4	6.72	5.57				
2	3	3 ACE ID	50	23 β 2AR4			8.72	5.11				
3	8	12 PONA2	23	3 IRS-1	31	3 APE2	13.32	4.42				
3	8	12 PONA2	23	3 IRS-1	67	12 1A2	8.69	3.82				
3	8	12 PONA2	26	1 NOS3	31	3 APE2	10.83	4.32				
3	8	12 PONA2	26	1 NOS3	32	23 MTHFR	7.92	4.07				
3	8	12 PONA2	30	12 FGB3	67	12 1A2	7.66	3.26				
3	8	12 PONA2	30	12 FGB3	85	3	5178	7.58	3.22			
2	8	12 PONA2	31	3 APE2			13.32	4.42				

正の遺伝子多型セット群

[図20-B]

3	8	12 PONA2	32	23 MTHFR	85	3	517B	7.09	4.48
3	8	12 PONA2	32	23 MTHFR	93	23 TPO1		7.49	3.95
3	8	12 PONA2	38	12 PONA1	67	12 IA2		7.7	3.27
3	8	12 PONA2	63	12 HANP2	67	12 IA2		7.66	3.76
2	8	12 PONA2	67	12 IA2				7.86	3.26
3	8	12 PONA2	90	3 IL-182	93	23 TPO1		8.38	4.22
3	12	12 Tbm3	70	12 APM2	85	3	517B	7.75	4.73
3	29	12 G1A3	37	1 GP1ba	38	12 PONA1		7.32	9.74
2	29	12 G1A3	38	12 PONA1				7.24	5.86
3	29	12 G1A3	62	1 APE3	78	12 ET1		6.97	3.38
3	29	12 G1A3	67	12 IA2	96	1 LRP1		6.94	3.99
3	29	12 G1A3	78	12 ET1	93	23 TPO1		7.31	3.9
3	53	1 B2AR-1	66	23 HANP1	70	12 APM2		11.07	3.24
3	53	1 B2AR-1	82	1 APE3	70	12 APM2		11.32	3.71
3	53	1 B2AR-1	67	12 IA2	70	12 APM2		9.01	4.4
2	55	12 MPO	69	3 CD181				4.49	3.9
2	68	1 BK1	77	3 APM12				4.5	3.9

[図21]

	Num	SNP	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	Kai	Odds
	3	8	12 PONA2	30	12 FGB3	31	3 APE2	15.08	5.33				
	3	3	3 ACE ID	33	3 MCP1	67	12 1A2	13.29	4.44				
	3	3	3 ACE ID	39	3 CRP1	50	23 B2AR4	9.67	7.19				
	3	1	3 ABCA1	89	3 CCP2	85	12	5178	9.28	11.79			
	3	3	3 ACE ID	8	12 PONA2	32	23 MTHFR	9.21	6.94				
	2	23	12 IRS-1	74	12 LTA1								
	3	53	1 B2AR-1	67	12 1A2	70	12 APM2	9.01	4.44				
	3	3	3 ACE ID	42	1 GCIM1	50	23 B2AR4	8.89	11.41				
	3	33	3 MCP1	42	1 GCIM1	75	1 LTa2	8.87	6.77				
	3	29	12 G1A3	37	1 GP1ba	79	12 ET1	8.85	5.17				
	3	1	3 ABCA1	25	1 PAI	53	1 B2AR-1	8.58	8.99				
	3	29	12 G1A3	39	3 CRP1	78	12 ET1	8.48	4.24				
	3	8	12 PONA2	90	3 IL-1B2	93	23 TP01	8.39	4.22				
	3	33	3 MCP1	67	12 1A2	75	1 LTa2	7.2	9.63				
	3	12	12 Tbm3	53	1 B2AR-1	84	1 LL1B2	7.12	5.77				
	3	1	3 ABCA1	3	3 ACE ID	88	1 VWF2	6.99	9.39				
	3	1	3 ABCA1	37	1 GP1ba	77	3 APM12	6.94	8.99				
	3	1	3 ABCA1	37	1 GP1ba	53	1 B2AR-1	6.88	4.41				
	3	12	12 Tbm3	40	3 FGB3	68	1 BKRI	6.87	4.43				
	3	55	12 MPO	79	12 RAGE3	93	23 TP01	6.84	4.42				
	3	3	3 ACE ID	67	12 1A2	88	1 VWF2	6.81	4.38				
	3	51	3 GP1a1	71	23 REG1	86	1 IL-1B1	6.78	4.37				
	2	12	12 Tbm3	75	1 LTa2								
	2	12	12 Tbm3	54	3 IL62								
	2	36	3 FGA1	54	3 IL62								
	1	20	3 GSY										
	2	68	1 BKRI	77	3 APM12								
	2	55	12 MPO	69	3 CD181								
	3	3	3 ABCA1	3	3 ACE ID	12	12 Tbm3	6.49	9.99				
	3	3	3 ACE ID	8	12 PONA2	31	3 APE2	8.75	5.13				
	3	3	3 ACE ID	37	1 GP1ba	50	23 B2AR4	8.79	6.71				
	3	8	12 PONA2	10	3 SP3A	31	3 APE2	13.32	4.42				
	3	8	12 PONA2	15	12 MMP-12	31	3 APE2	13.32	4.42				
	3	8	12 PONA2	21	12 CX37	31	3 APE2	12.37	4.22				
	3	8	12 PONA2	24	12 AGTR1-3	31	3 APE2	14.58	5.21				
	3	8	12 PONA2	26	1 NOS3	31	3 APE2	10.93	4.32				
	2	8	12 PONA2	31	3 APE2								
	2	23	12 IRS-1	25	1 PAI								
	3	23	12 IRS-1	27	23 N10	58	3 HANP1	6.74	9.11				
	3	23	12 IRS-1	27	23 N10	74	12 LTA1	6.67	9.04				
	3	23	12 IRS-1	27	23 N10	84	1 IL1B2	6.79	9.99				
	3	23	12 IRS-1	27	23 N10	94	12 CYP3A4	6.65	9.02				
	3	23	12 IRS-1	28	12 AGT1	74	12 LTA1	9	11.51				
	3	29	12 G1A3	37	1 GP1ba	38	12 PONA1	7.32	9.74				
	2	29	12 G1A3	38	12 PONA1								
	3	29	12 G1A3	42	1 GCIM1	78	12 ET1	7.42	4.62				
	3	29	12 G1A3	67	12 A2	96	1 LRP1	6.94	8.99				

正の遺伝子多型セット群

[図22]

Num.	SNP	SNP-No	Genotype	遺伝子座番	SNP-No	Genotype	遺伝子座番	SNP-No	Genotype	遺伝子座番	Kai	Odds
3	8	12 PONA2	30	12 FGFB3	31	3 APE2	31	3 APE2	31	3 APE2	15.08	5.33
3	3	3 ACE ID	39	3 GRP1	50	23 β2AR4	50	23 β2AR4	50	23 β2AR4	9.67	7.19
3	3	3 ACE ID	8	12 PONA2	32	23 MTHFR	32	23 MTHFR	32	23 MTHFR	9.21	6.94
2	23	12 IRS-1	75	23 LTA2	50	23 β2AR4	50	23 β2AR4	50	23 β2AR4	9.16	11.68
3	3	3 ACE ID	42	1 GCLM1	50	23 β2AR4	50	23 β2AR4	50	23 β2AR4	8.89	11.41
3	29	12 G1A3	37	1 GPIba	78	12 ET1	78	12 ET1	78	12 ET1	8.05	5.17
3	1	3 ABCA1	25	1 PAI	53	1 β2AR-1	53	1 β2AR-1	53	1 β2AR-1	8.58	99
3	55	12 MPO	86	3 IL-181	98	1 LRP1	98	1 LRP1	98	1 LRP1	7.71	6.14
2	29	12 G1A3	38	12 PONA1	99	1 LTA2	99	1 LTA2	99	1 LTA2	7.24	5.86
3	12	12 Tbm3	53	1 β2AR-1	84	1 IL1B2	84	1 IL1B2	84	1 IL1B2	7.12	5.77
3	1	3 ABCA1	3	3 ACE ID	88	1 VWF2	88	1 VWF2	88	1 VWF2	6.99	9.38
3	1	3 ABCA1	37	1 GPIba	77	3 APN12	77	3 APN12	77	3 APN12	6.94	99
3	36	3 FGA1	93	1 TPO1	99	23 PGC12	99	23 PGC12	99	23 PGC12	6.88	5.67
3	1	3 ABCA1	21	23 C37	67	3 1A2	67	3 1A2	67	3 1A2	6.84	99
3	1	3 ABCA1	88	3 IL-181	89	12 IL102	89	12 IL102	89	12 IL102	6.92	99
3	1	3 ABCA1	3	3 ACE ID	.12	12 Tbm3	.12	12 Tbm3	.12	12 Tbm3	6.8	99
2	12	12 Tbm3	54	3 IL82							6.49	99
2	79	1 RAGE3	90	3 IL-182							5.7	99
2	36	3 FGA1	54	3 IL62							4.72	99
1	20	3 GSY									4.52	99
2	68	1 BKRI	77	3 APN12							4.5	99
2	55	12 MPO	69	3 CD181							4.49	99
2	12	12 Tbm3	80	1 CCR2							4.1	99
3	3	3 ACE ID	8	12 PONA2	31	3 APE2	31	3 APE2	31	3 APE2	8.75	5.13
3	3	3 ACE ID	37	1 GPIba	50	23 β2AR4	50	23 β2AR4	50	23 β2AR4	8.79	6.71
2	3	3 ACE ID	79	1 RAGE3							4.77	99
2	23	12 IRS-1	25	1 PAI							6.38	99
3	23	12 IRS-1	27	23 N10	56	3 HANP1	56	3 HANP1	56	3 HANP1	6.74	9.11
3	23	12 IRS-1	27	23 N10	74	12 LTA1	74	12 LTA1	74	12 LTA1	6.67	9.04
3	23	12 IRS-1	27	23 N10	75	23 LTA2	75	23 LTA2	75	23 LTA2	6.75	9.13
3	23	12 IRS-1	27	23 N10	84	1 IL1B2	84	1 IL1B2	84	1 IL1B2	6.79	99
3	23	12 IRS-1	27	23 N10	94	12 CYP3A4	94	12 CYP3A4	94	12 CYP3A4	6.65	9.02
3	23	12 IRS-1	27	23 N10	98	23 PGC11	98	23 PGC11	98	23 PGC11	6.95	99
3	23	12 IRS-1	28	12 AGT1	74	12 LTA1	74	12 LTA1	74	12 LTA1	6.74	9.11
3	23	12 IRS-1	28	12 AGT1	75	23 LTA2	75	23 LTA2	75	23 LTA2	6.75	9.13
3	23	12 IRS-1	28	12 AGT1	75	12 LTA1	75	12 LTA1	75	12 LTA1	9.06	11.57
3	23	12 IRS-1	44	3 CETP4	74	12 LTA1	74	12 LTA1	74	12 LTA1	9.16	11.68
3	23	12 IRS-1	44	3 CETP4	75	23 LTA2	75	23 LTA2	75	23 LTA2	9.06	11.57
3	23	12 IRS-1	47	3 TNFα1	74	12 LTA1	74	12 LTA1	74	12 LTA1	9.06	11.57
3	23	12 IRS-1	47	3 TNFα1	75	23 LTA2	75	23 LTA2	75	23 LTA2	9.16	11.68
3	23	12 IRS-1	70	23 APM2	74	12 LTA1	74	12 LTA1	74	12 LTA1	8.6	11.09
3	23	12 IRS-1	70	23 APM2	75	23 LTA2	75	23 LTA2	75	23 LTA2	8.7	11.2
2	23	12 IRS-1	74	12 LTA1							9.06	11.57
3	29	12 G1A3	37	1 GPIba	38	12 PONA1	38	12 PONA1	38	12 PONA1	7.32	9.74

正の遺伝子多型セット群

[図23]

	Num.	SNP	SNP-No	Genotype	遺伝子座番	SNP-No	Genotype	遺伝子座番	SNP-No	Genotype	遺伝子座番	Kai	Odds
	3	3	3 ACE ID		39	3 CRP1		50	23 β 2AR4		9.67	7.19	
	3	23	12 IRS-1		51	12 GP1a1		75	23 LTA2		9.53	99	
	3	3	3 ACE ID		8	12 PONA2		32	23 MTHFR		9.21	6.94	
2	2	23	12 IRS-1		75	23 LTA2					9.16	11.68	
	3	3	3 ACE ID		42	1 GCLM1		50	23 β 2AR4		8.89	11.41	
	3	1	3 ABCA1		25	1 PAI		53	1 β 2AR-1		8.58	99	
	3	1	3 ABCA1		53	1 β 2AR-1		85	3	5178	7.87	6.2	
	3	23	12 IRS-1		28	12 AGT1		51	12 GPIα1		7.86	10.29	
	3	55	12 MPO		86	3 IL-81		96	1 LRP1		7.71	6.14	
	3	29	12 G1a3		37	1 GP1ba		38	12 PONA1		7.32	9.74	
	3	1	3 ABCA1		3	3 ACE ID		88	1 VWF2		6.99	9.38	
	3	1	3 ABCA1		37	1 GP1ba		77	3 APM12		6.94	99	
	3	29	12 G1a3		67	12 IA2		96	1 LRP1		6.94	99	
	3	29	12 G1a3		33	23 MCP1		78	1 ET1		6.88	9.27	
	3	1	3 ABCA1		86	3 IL-81		89	12 IL102		6.82	99	
	3	1	3 ABCA1		3	3 ACE ID		12	12 Ibm3		6.8	99	
	3	12	12 Tbm3		45	23 LPL3		67	12 IA2		6.68	99	
	2	12	12 Tbm3		54	3 IL62					6.49	99	
	2	79	1 RAGE3		90	3 IL-182					5.7	99	
1	20	3 GSY									4.52	99	
2	68	1 BKRI		77	3 APM12						4.5	99	
2	55	12 MPO		69	3 CD181						4.49	99	
2	12	12 Tbm3		80	1 CCR2						4.1	99	
3	3	3 ACE ID		37	1 GP1ba		50	23 β 2AR4		8.79	6.71		
2	3	3 ACE ID		79	1 RAGE3						4.77	99	
2	23	12 IRS-1		25	1 PAI						6.38	99	
3	23	12 IRS-1		27	23 N10		51	12 GPIα1		7.36	99		
3	23	12 IRS-1		27	23 N10		56	3 HANP1		6.74	9.11		
3	23	12 IRS-1		27	23 N10		74	12 LTA1		6.67	9.04		
3	23	12 IRS-1		27	23 N10		75	23 LTA2		6.75	9.13		
3	23	12 IRS-1		27	23 N10		84	1 IL1B2		6.79	99		
3	23	12 IRS-1		27	23 N10		94	12 CYP2A4		6.65	9.02		
3	23	12 IRS-1		27	23 N10		98	23 PGCL1		6.98	99		
3	23	12 IRS-1		28	12 AGT1		74	12 LTA1		9	11.51		
3	23	12 IRS-1		28	12 AGT1		75	23 LTA2		9.16	11.68		
3	23	12 IRS-1		44	3 CEFP4		74	12 LTA1		9.1	11.62		
3	23	12 IRS-1		44	3 CEFP4		75	23 LTA2		9.06	11.57		
3	23	12 IRS-1		47	3 TNF-α1		74	12 LTA1		9.06	11.57		
3	23	12 IRS-1		47	3 TNF-α1		75	23 LTA2		9.16	11.68		
3	23	12 IRS-1		51	12 GP1a1		70	23 APM2		6.99	9.37		
3	23	12 IRS-1		51	12 GP1a1		74	12 LTA1		9.44	99		
3	23	12 IRS-1		70	23 APM2		74	12 LTA1		8.6	11.09		
3	23	12 IRS-1		70	23 APM2		75	23 LTA2		8.7	11.2		
2	23	12 IRS-1		74	12 LTA1					9.06	11.57		

正の遺伝子多型セット群

[図24]

Num.	SNP	SNP-No.	Genotype	遺伝子座	SNP-No.	Genotype	遺伝子座	SNP-No.	Genotype	遺伝子座	Kai	Odds
3	3 ABCA1	1	3 ACE ID	3 LTA2	3	3 ACE ID	27	3 N10	23	N10	1024	89
3	3 ACE ID	3	3 ACE ID	75	3	3 LTA2	87	3 MSI	1002	12.6		
3	3 ACE ID	3	3 ACE ID	39	3	3 CRP1	50	23 β2AR4	6.67	7.19		
3	23 IRS-1	23	12 IRS-1	51	12	GP _a 1	74	12 LTA1	8.44	89		
2	23 IRS-1	23	12 IRS-1	74	12	LTA1			8.06	11.57		
3	23 IRS-1	23	12 IRS-1	51	12	GP _a 1	53	12 β2AR-1	8.02	89		
3	3 ACE ID	3	3 ABCA1	42	1	GCM1	50	23 β2AR4	8.89	11.41		
3	1 ABCA1	1	3 ABCA1	69	1	CD81	77	3 APM12	7.46	89		
3	29 Q1A3	29	12 Q1A3	37	1	GP _b b	38	12 PONA1	7.32	8.74		
3	1 ABCA1	1	3 ABCA1	3	3 ACE ID		88	1 VWF2	6.98	9.38		
3	1 ABCA1	1	3 ABCA1	37	1	GP _b b	77	3 APM12	6.94	89		
3	1 ABCA1	1	3 ABCA1	21	23	CX37	67	3 IA2	6.84	89		
3	1 ABCA1	1	3 ABCA1	3	3 ACE ID		12	17m3	6.8	89		
2	12 Tbm3	12	12 Tbm3	54	3	LB2			6.49	89		
2	79 RAGE3	79	1 RAGE3	90	3	IL-82			5.7	89		
2	3 ACE ID	3	3 ACE ID	79	1	RAGE3			4.77	89		
2	3 FGA1	36	3 FGA1	54	3	LE2			4.72	89		
1	20 GSY	20	3 GSY						4.52	89		
2	68 BKRI	68	1 BKRI	77	3	APM12			4.5	89		
2	12 Tbm3	12	12 Tbm3	80	1	CCP2			4.1	89		
2	23 IRS-1	23	12 IRS-1	25	1	PA1			6.38	89		
3	23 IRS-1	23	12 IRS-1	28	12	AG11	74	12 LTA1	9	11.51		
3	23 IRS-1	23	12 IRS-1	44	3	CEP4	74	12 LTA1	8.06	11.57		
3	23 IRS-1	23	12 IRS-1	47	3	TNFα1	74	12 LTA1	8.06	11.57		
3	23 IRS-1	23	12 IRS-1	53	12	β2AR-1	74	12 LTA1	7.12	9.51		
3	23 IRS-1	23	12 IRS-1	70	23	APM2	74	12 LTA1	8.6	11.09		

正の遺伝子多型セット群

[図25]

Num.	SNP	SNP-No.	Genotype 遺伝子略称	SNP-No.	Genotype 遺伝子略称	SNP-No.	Genotype 遺伝子略称	Kai	Odds
3	1	3	ABCA1	3	3 ACE ID	27	3 N10	10.24	99
3	23	12 IRS-1	51	12 GP ₈₁	75	23 LT _{A2}	9.53	99	
2	23	12 IRS-1	75	23 LT _{A2}			9.16	11.68	
3	23	12 IRS-1	51	12 GP ₈₁	53	12 β2AR-1	9.02	99	
3	3	3 ACE ID	42	1 GCLM1	50	23 β2AR4	8.89	11.41	
3	3	3 ACE ID	13	12 CF12	50	23 β2AR4	8.24	10.71	
3	29	12 G1A3	37	1 GP _{81a}	38	12 PONA1	7.32	9.74	
3	1	3 ABCA1	3	3 ACE ID	88	1 VWF2	6.99	9.38	
3	1	3 ABCA1	37	1 GP _{81a}	77	3 APM12	6.94	99	
3	29	12 G1A3	67	12 IA2	96	1 LRPI1	6.94	99	
3	1	3 ABCA1	3	3 ACE ID	12	12 Tb _{m3}	6.8	99	
3	12	12 Tb _{m3}	45	23 LPL3	67	12 IA2	6.66	99	
2	12	12 Tb _{m3}	54	3 IL62			6.49	99	
2	79	1 RAGE3	90	3 IL-182			5.7	99	
2	2	3 ACE ID	79	1 RAGE3			4.77	99	
2	36	3 FGA1	54	3 IL62			4.72	99	
1	20	3 GSY					4.52	99	
2	68	1 BKRI	77	3 APM12			4.5	99	
2	23	12 IRS-1	25	1 PAI			6.38	99	
3	23	12 IRS-1	28	12 AGT1	74	12 LT _{A1}	9	11.51	
3	23	12 IRS-1	28	12 AGT1	75	23 LT _{A2}	9.1	11.62	
3	23	12 IRS-1	39	23 CRP1	74	12 LT _{A1}	9.06	11.57	
3	23	12 IRS-1	39	23 CRP1	75	23 LT _{A2}	9.16	11.68	
3	23	12 IRS-1	44	3 CEP4	74	12 LT _{A1}	9.06	11.57	
3	23	12 IRS-1	44	3 CEP4	75	23 LT _{A2}	9.16	11.68	
3	23	12 IRS-1	47	3 TNFα1	74	12 LT _{A1}	9.06	11.57	
3	23	12 IRS-1	47	3 TNFα1	75	23 LT _{A2}	9.16	11.68	
3	23	12 IRS-1	51	12 GP ₈₁	74	12 LT _{A1}	9.44	99	
3	23	12 IRS-1	53	12 β2AR-1	74	12 LT _{A1}	7.12	9.51	
3	23	12 IRS-1	53	12 β2AR-1	75	23 LT _{A2}	7.2	9.61	
3	23	12 IRS-1	70	23 APM2	74	12 LT _{A1}	8.6	11.09	
3	23	12 IRS-1	70	23 APM2	75	23 LT _{A2}	8.7	11.2	
2	23	12 IRS-1	74	12 LT _{A1}			9.06	11.57	
2	23	12 IRS-1	80	12 CCR2			5.55	99	

正の遺伝子多型セット群

[図26]

正の遺伝子多型セット群									
3	1	3 ABCA1	3	3 ACE ID	27	3 N10	10.24	99	
3	23	12 IRS-1	51	12 GP1a1	75	23 LTA2	9.53	99	
2	23	12 IRS-1	75	23 LTA2			9.16	11.68	
3	23	12 IRS-1	51	12 GP1a1	53	12 β2AR-1	9.02	99	
3	3	3 ACE ID	42	1 GCLM1	50	23 β2AR4	8.89	11.41	
3	3	3 ACE ID	13	12 CF12	50	23 β2AR4	8.24	10.71	
3	29	12 GIA3	37	1 GP1ba	38	12 PONA1	7.32	9.74	
3	1	3 ABCA1	3	3 ACE ID	88	1 WVF2	6.99	9.38	
3	1	3 ABCA1	37	1 GP1ba	77	3 APM12	6.94	99	
3	29	12 GIA3	67	12 IA2	96	1 LRP1	6.94	99	
3	1	3 ABCA1	3	3 ACE ID	12	12 Tbm3	6.8	99	
3	12	12 Tbm3	45	23 LP13	67	12 IA2	6.66	99	
2	12	12 Tbm3	54	3 L62			6.49	99	
2	79	1 RAGE3	90	3 IL-182			5.7	99	
2	3	3 ACE ID	79	1 RAGE3			4.77	99	
2	36	3 FGA1	54	3 L62			4.72	99	
1	20	3 GSY					4.52	99	
2	68	1 BKRI	77	3 APM12			4.5	99	
2	23	12 IRS-1	25	1 PAI			6.38	99	
3	23	12 IRS-1	28	12 AGT1	74	12 LTA1	9	11.51	
3	23	12 IRS-1	28	12 AGT1	75	23 LTA2	9.1	11.62	
3	23	12 IRS-1	39	23 CRP1	74	12 LTA1	9.06	11.57	
3	23	12 IRS-1	39	23 CRP1	75	23 LTA2	9.16	11.68	
3	23	12 IRS-1	44	3 CETP4	74	12 LTA1	9.06	11.57	
3	23	12 IRS-1	44	3 CETP4	75	23 LTA2	9.16	11.68	
3	23	12 IRS-1	47	3 TNFα1	74	12 LTA1	9.06	11.57	
3	23	12 IRS-1	47	3 TNFα1	75	23 LTA2	9.16	11.68	
3	23	12 IRS-1	51	12 GP1a1	74	12 LTA1	9.44	99	
3	23	12 IRS-1	53	12 β2AR-1	74	12 LTA1	7.12	9.51	
3	23	12 IRS-1	53	12 β2AR-1	75	23 LTA2	7.2	9.61	
3	23	12 IRS-1	70	23 APM2	74	12 LTA1	8.6	11.09	
3	23	12 IRS-1	70	23 APM2	75	23 LTA2	8.7	11.2	
2	23	12 IRS-1	74	12 LTA1			9.06	11.57	
2	23	12 IRS-1	80	12 CCR2			5.55	99	

[図27]

正の遺伝子多型セット群									
3	0.0354	1	3 ABCA1	3	3 ACE ID	27	3 N10	10.24	99
3	0.0348	23	12 IRS-1	51	12 GPla1	75	23 LTA2	9.53	99
2	0.0417	23	12 IRS-1	75	23 LTA2			9.16	11.68
3	0.0299	23	12 IRS-1	51	12 GPla1	53	12 β2AR-1	9.02	99
3	0.0403	3	3 ACE ID	42	1 GCLM1	50	23 β2AR4	8.89	11.41
3	0.0356	3	3 ACE ID	13	12 CF12	50	23 β2AR4	8.24	10.71
3	0.0233	1	3 ABCA1	37	1 GPlba	77	3 APM12	6.94	99
3	0.0366	29	12 GIa3	67	12 IA2	98	1 LRP1	6.94	99
3	0.0245	1	3 ABCA1	3	3 ACE ID	12	12 Tbm3	6.8	99
3	0.0254	12	12 Tbm3	45	23 LPL3	67	12 IA2	6.66	99
2	0.0203	12	12 Tbm3	54	3 IL62			6.49	99
2	0.0226	79	1 RAGE3	90	3 IL-182			5.7	99
2	0.0124	3	3 ACE ID	79	1 RAGE3			4.77	99
2	0.0212	36	3 FGAI	54	3 IL62			4.72	99
1	0.0162	20	3 GSY					4.52	99
2	0.0279	68	1 BKRI	77	3 APM12			4.5	99
2	0.0183	23	12 IRS-1	25	1 PAI			6.38	99
3	0.0401	23	12 IRS-1	28	12 ACT1	74	12 LTA1	9	11.51
3	0.0402	23	12 IRS-1	28	12 ACT1	75	23 LTA2	9.1	11.62
3	0.0416	23	12 IRS-1	39	23 CRP1	74	12 LTA1	9.06	11.57
3	0.0416	23	12 IRS-1	39	23 CRP1	75	23 LTA2	9.16	11.68
3	0.0416	23	12 IRS-1	44	3 CETP4	74	12 LTA1	9.06	11.57
3	0.0416	23	12 IRS-1	44	3 CETP4	75	23 LTA2	9.16	11.68
3	0.0411	23	12 IRS-1	47	3 TNF-alfa	74	12 LTA1	9.06	11.57
3	0.0411	23	12 IRS-1	47	3 TNF-alfa	75	23 LTA2	9.16	11.68
3	0.0347	23	12 IRS-1	51	12 GPla1	74	12 LTA1	9.44	99
3	0.0386	23	12 IRS-1	70	23 APM2	74	12 LTA1	8.6	11.09
3	0.0387	23	12 IRS-1	70	23 APM2	75	23 LTA2	8.7	11.2
2	0.0416	23	12 IRS-1	74	12 LTA1			9.06	11.57
2	0.0225	23	12 IRS-1	80	12 CCR2			5.55	99

[図28]

SNP-No	Genotype
3	3
1	3
90	3
33	3
8	12
67	12
53	1
51	23
96	1
38	12
74	3
12	12
40	3
30	1
73	23
62	1
78	12
25	12
29	12
85	3
55	12
88	12
68	12
36	3
26	1
80	12
77	3
98	3
70	12
84	1
37	1
10	3
13	12
4	23
42	1
19	12
32	23
87	23
50	23
39	3
20	3
27	3
31	3
93	1
54	23
17	3
43	12
22	1
21	12
28	12
15	12
94	12
24	12
64	3
56	23
7	1
86	3
63	12
71	23
69	3
45	1
79	23
75	3
52	1
16	12

[図29]

SNP-No	Genotype
53	1
3	3
8	12
12	12
1	3
70	12
67	12
85	3
29	12
38	12
77	3
50	23
62	1
80	3
93	23
31	3
20	3
96	1
78	12
37	1
68	1
94	12
55	12
84	1
89	3
51	3
86	1
33	3
79	12
10	3
21	1
56	23
40	3
23	3
26	1
30	12
25	12
32	23
42	1
28	12
15	12
69	3
45	1
19	12
7	1
13	12
90	3
63	12

[図30]

SNP-No	Genotype
3	3
8	12
67	12
1	3
31	3
53	1
12	12
33	3
37	1
29	12
75	1
42	1
23	12
93	23
55	12
50	23
20	3
78	12
68	1
54	3
70	12
80	3
85	12
39	3
79	12
88	1
51	3
71	23
86	1
74	12
40	3
77	3
84	1
25	1
36	3
27	23
38	12
90	3
69	3
10	3
15	12
30	12
24	12
32	23
21	12
26	1
28	12
96	1
56	3
94	12

[図31]

SNP-No	Genotype
3	3
8	12
12	12
1	3
37	1
31	3
29	12
23	12
30	12
50	23
55	12
53	1
36	3
54	3
86	3
20	3
38	12
84	1
77	3
96	1
78	12
93	1
99	23
79	1
32	23
74	12
75	23
25	1
39	3
69	3
90	3
80	1
68	1
21	23
67	3
42	1
88	1
27	23
89	12
28	12
44	3
47	3
70	23
56	3
94	12
98	23

[図32]

SNP-No	Genotype
3	3
1	3
12	12
55	12
23	12
37	1
50	23
29	12
96	1
86	3
53	1
20	3
8	12
32	23
77	3
54	3
79	1
67	12
85	3
69	3
38	12
39	3
68	1
90	3
80	1
74	12
75	23
25	1
33	23
78	1
45	23
42	1
88	1
27	23
51	12
89	12
28	12
70	23
44	3
47	3
56	3
94	12
84	1
98	23

[図33]

SNP-No	Genotype
3	3
1	3
12	12
23	12
54	3
50	23
77	3
74	12
37	1
75	3
87	23
20	3
79	1
29	12
38	12
39	3
21	23
67	3
90	3
36	3
80	1
27	3
42	1
68	1
88	1
69	1
53	12
51	12
28	12
44	3
47	3
70	23
25	1

[図34]

SNP-No	Genotype
3	3
1	3
12	12
23	12
54	3
29	12
37	1
20	3
50	23
77	3
79	1
67	12
38	12
42	1
74	12
75	23
90	3
36	3
27	3
68	1
13	12
96	1
88	1
45	23
53	12
51	12
28	12
39	23
44	3
47	3
70	23
25	1
80	12

[図35]

SNP-No	Genotype
3	3
1	3
12	12
23	12
54	3
29	12
37	1
20	3
50	23
77	3
79	1
67	12
38	12
42	1
74	12
75	23
90	3
36	3
27	3
68	1
13	12
96	1
88	1
45	23
53	12
51	12
28	12
39	23
44	3
47	3
70	23
25	1
80	12

[図36]

SNP-No	Genotype
3	3
12	12
1	3
23	12
54	3
20	3
50	23
77	3
67	12
79	1
42	1
27	3
29	12
74	12
75	23
96	1
90	3
36	3
13	12
68	1
37	1
45	23
51	12
28	12
39	23
44	3
47	3
70	23
53	12
25	1
80	12

[図37-A]

SNP-No	略号	遺伝子	site	位置(rs)
1	ABCA1	ABCA 1	G1051A(Arg219Lys)	rs2230806
2	DRD2	Dopamine D2 receptor	CG(Ser311Cys)	rs1801028
3	ACE ID	ACE	I/D type	X62855の1451～1738番目の欠失 rs1799752
4	ESRa1	alpha estrogen receptor	TC(PvuII)	rs2234693
5	N1	e NOS	T-786C+4repeat	rs2070744
6	SELP	P-selectin	AC(Thr715Pro)	rs6136
7	N7	p 22phox	C242T	rs4673
8	PONA2	HUMPPONA	A172T(Met55Leu)	rs3202100
9	IL6	interleukin -6	G-174C	rs1800795
10	GP3A	GP IIb IIIa	C1565T(PIA2)	rs5918
11	PAR2	PPAR gamma	C-G(Pro12Ala)	rs1801282
12	Tbm3	thrombomodulin	G-33A	M74564の1487番目
13	CF12	Factor XI	C46T	rs1801020
14	NPY	neuropeptide Y	T1128C(Leu7Pro)	rs16139
15	MMP12	MMP-12	A-82G	rs2276109
16	HL1	hepatic lipase	C-480T	rs1800588
17	FR1	Flactalkine receptor CX3CR1	GA(V249I)	rs3732379
18	S2AR	serotonin 2A receptor	T102C	rs6313
19	MMP9	MMP-9=gelatinase B	C-1562T	rs3918242
20	GSY	glycogen synthase	AG(M416V)	rs5447
21	CX37	connexin37(gap junction protein)	C1019T(Pro319Ser)	rs1764391
22	ESL1	E-selectin	G98T	rs1805193
23	IRS1	IRS-1	Gly971Arg	rs1801278
24	AGTR1-3	AT1 receptor	A1166C	rs5186
25	PAI	PAI-I	4G/5G at -668	rs1799889
26	NOS3	e NOS	G894T(Glu298Asp)	rs1799983
27	N10	TGF-beta 1	T29C(Leu10Pro)	AY330201の329番目
28	AGT1	Angiotensinogen	T704C(M235T)	JST050982, rs699
29	G1A3	GP Ia	A1648G (Lys505Glu)	rs1801106
30	FGB3	beta Fibrinogen	C148T	rs1800787
31	APE2	Apolipoprotein E	TC(Cys112Arg)	rs429358
32	MTHFR	MTHFR	C677T	rs1801133
33	MCP1	MCP-1(chemokine)	A-2518G	rs1024611
34	PT	prothrombin	G20210A	rs1799983
35	ESL2	E-selectin	A581C(Ser128Arg)	rs5361
36	FGA1	alpha fibrinogen	AG(Thr312Ala)	rs8050
37	GP1ba	Human Platelet Antigen-2	C1018T(Thr145Met)	rs6085
38	PONA1	PON1	A584G(Gln192Arg)	rs682, 2003/8/サントリE575→584
39	CRP1	C-reactive protein	1059G/C(rs1800947)	rs1800947
40	3AR	beta 3 adreno receptor	TC(Trp84Arg)	rs4994
41	MMP72	matrilysin promoter	C-153T	L22525の1050番目
42	GCLM1	glutamate-cysteine ligase, modifier	-588C/T	U72210の2670番目
43	MTP1	microsomal triglyceride transfer protein	G-493T	rs1800591
44	CETP4	Cholesterol ester transfer protein	GA (Arg451Gln)	rs1800777
45	LPL3	Lipoprotein lipase	CG(Ser447 STOP)	rs328
46	PPAR-alfa	PPAR-alfa	C698G(Leu162Val)	rs1800206
47	TNF-alpha	TNF-alpha	G-238A	rs361525
48	ICAM1	intercellular adhesin molecule 1	GA(E469K)	rs5498
49	GP61	Glycoprotein VI	TC(Ser219Pro)	rs1813882
50	B2AR4	beta 2-Adrenergic Receptor	C79G	rs1042714
51	GP1a1	Glycoprotein I a	C807T	rs1126843
52	MMP71	matrilysin promoter	A-181G	L22525の1022番目
53	B2AR-1	beta 2-Adrenergic Receptor	A46G(Arg16Gly)	rs1042713
54	IL62	Interleukin-6	C-834G	rs1800796
55	MPO	myeloperoxidase	G-483A(rs2333227)	rs2333227
56	HANP1	Human Atrial Natriuretic Peptide	T2238C	rs5065
57	2J2-2	CYP2J2*2	14,487A>G(Thr 143 Ala)	14,487A>G, AF272142の20518番目
58	2J2-3	CYP2J2*3	14,532C>T(Arg 158 Cys)	14,532C>T, AF272142の20563番目
59	2J2-4	CYP2J2*4	15,028T>A(Ile 192 Asn)	15,028T>A, AF272142の21059番目

[図37-B]

60	ABCC6	ABCC6	C3421T(R1141X)	AC025778の27135番目
61	2J2-6	CYP2J2*6	25,661A>T(Asn 404 Tyr)	25,661A>T、AF272142の31692番目
62	APE3	Apolipoprotein E ϵ 3 in exon 4	Arg158Cys (C/T)	rs7412
63	HANP2	Human Atrial Natriuretic Peptide	C708T	rs5064
64	TNFa2	Tumor necrosis factor- α	G-308A	rs1800629
65	CF5	Factor V	G1691A	rs6025
66	β 2AR5	β 2-Adrenergic Receptor	C491T(Thr164Ile)	rs1800888
67	1A2	Glycoprotein I a	G873A	rs1062535
68	BKR1	bradykinin B2receptor	C-58T	rs1799722
69	CD181	CD 18	C1323T	rs235326
70	APM2	adiponectin	T94G	rs2241766
71	REG1	Resistin	ATG 6 repeat	rs3833230
72	AMPD1	adenosine monophosphate deaminase	C34T	M37921の274番目
73	VEGF5	VEGF	C-634G	rs2010963
74	LTA1	Lymphotoxin-alfa	A252G	M16441の1069番目
75	LTA2	Lymphotoxin-alfa	Thr26Asn/C804A	rs1041981
76	TS41	Thrombospondin-4	G1186C(Ala387Pro)	rs1866389
77	APM12	ADIPONECTIN	G278T	rs1501299,IMS-JST013728
78	ET1	Endothelin-1	G5665T/Lys198Asn	M25380の161番目
79	RAGE3	RAGE	Gly82Ser (G/A)	rs2070600
80	CCR2	C-C chemokine receptor2	G190A(Val64Ile)	rs1799864
81	TS11	Thrombospondin-1	A2210G(Asn700Ser)	AC037198の55322番目
82	IL103	Interleukin-10	G-1082A	rs1800898
83	2C9-3	CYP2C9*3	Leu359Ile(A1075C)	rs1057910
84	IL1B2	IL-1 β	C3953T	rs1143634
85	5178	Mitochondria	A5178C	V00662の5178番目
86	IL-181	Interleukin-18	C-607A	rs1946518
87	MS1	Methionine synthase	A2756G(Asp919Gly)	rs1805087
88	VWF2	von Willebrand Factor	G-1051A	rs7965413
89	IL102	Interleukin-10	C-819T	rs1800871
90	IL-182	Interleukin-18	G-137C	rs187238
91	MT12026	Mitochondria	A12026G	V00662の12026番目
92	SRB11	Scavenger receptor B I =CLA-1	G4A(Gly2Ser)	rs4238001
93	TPO1	Thrombopoietin	A5713G	rs6141
94	CYP3A4	CYP3A4	A-290G	rs2740574
95	EPHX22	soluble epoxide hydrolase(EPHX2)	Arg402-403ins.In exon13 ((CGT)ins after 1206)	rs2234887
96	LRP1	LDL receptor related protein	C766T	AF058399の518番目
97	MT1310	Mitochondria	C1310T	V00662の1310番目
98	PGC11	Peroxisome proliferation activated receptor γ coactivator-1(PGC-1)	G1302A(Thr394Thr)	rs2970847
99	PGC12	Peroxisome proliferation activated receptor γ coactivator-1(PGC-1)	G1564A(Gly482Ser)	AF108200の592番目

[図38]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
1	1	ABCA1	20	23	GSY	7	-2.9
3	23	ACE ID	81	23	TS11	90.8	-4.5
3	23	ACE ID	86	3	IL-181	32.8	-2.4
8	12	PONA2	11	23	PAR2	7.7	-99
11	23	PAR2	64	12	TNF α 2	6.7	-99
21	23	CX37	99	1	PGC12	7.1	-2.2
25	3	PAI	90	12	IL-182	8.8	-4.2
27	3	N10	64	12	TNF2	6.7	-99
35	23	ESL2	82	23	IL103	7.2	-6.8
40	12	3AR	80	1	CCR2	8	-4.3
62	23	APE3	90	12	IL-182	7	-6.7
67	1	1A2	68	3	BKR1	6.8	-2.7
74	12	LTA1	81	23	TS11	84.5	-4.4
74	12	LTA1	86	3	IL-181	31.6	-2.4
75	23	LTA2	81	23	TS11	82.8	-4.3
75	23	LTA2	86	3	IL-181	31	-2.4
77	12	APM12	81	23	TS11	79.8	-4
77	12	APM12	86	3	IL-181	29.1	-2.3
79	23	RAGE3	81	23	TS11	100.8	-4.8
79	23	RAGE3	86	3	IL-181	38.2	-2.6
81	23	TS11	93	23	TPO1	57.9	-3.4
81	23	TS11	98	23	PGC11	107.8	-5.1
86	3	IL-181	98	23	PGC11	40.9	-2.6

[図39]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
3	23	ACE ID	81	23	TS11	90.8	-4.5
8	12	PONA2	11	23	PAR2	7.7	-99
11	23	PAR2	64	12	TNF α 2	6.7	-99
25	3	PAI	90	12	IL-182	8.8	-4.2
27	3	N10	64	12	TNF α 2	6.7	-99
35	23	ESL2	82	23	IL103	7.2	-6.8
40	12	3AR	80	1	CCR2	8	-4.3
62	23	APE3	90	12	IL-182	7	-6.7
74	12	LTA1	81	23	TS11	84.5	-4.4
75	23	LTA2	81	23	TS11	82.8	-4.3
77	12	APM12	81	23	TS11	79.8	-4
79	23	RAGE3	81	23	TS11	100.8	-4.8
81	23	TS11	93	23	TPO1	57.9	-3.4
81	23	TS11	98	23	PGC11	107.8	-5.1

[図40]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
3	23	ACE ID	81	23	TS11	90.8	-4.5
8	12	PONA2	11	23	PAR2	7.7	-99
11	23	PAR2	64	12	TNF α 2	6.7	-99
25	3	PAI	90	12	IL-182	8.8	-4.2
27	3	N10	64	12	TNF α 2	6.7	-99
35	23	ESL2	82	23	IL103	7.2	-6.8
40	12	3AR	80	1	CCR2	8	-4.3
62	23	APE3	90	12	IL-182	7	-6.7
74	12	LTA1	81	23	TS11	84.5	-4.4
75	23	LTA2	81	23	TS11	82.8	-4.3
77	12	APM12	81	23	TS11	79.8	-4
79	23	RAGE3	81	23	TS11	100.8	-4.8
81	23	TS11	98	23	PGC11	107.8	-5.1

[図41]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
8	12	PONA2	11	23	PAR2	7.7	-99
11	23	PAR2	64	12	TNF α 2	6.7	-99
27	3	N10	64	12	TNF α 2	6.7	-99
35	23	ESL2	82	23	IL103	7.2	-6.8
62	23	APE3	90	12	IL-182	7	-6.7
81	23	TS11	98	23	PGC11	107.8	-5.1

[図42]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
8	12	PONA2	11	23	PAR2	7.7	-99
11	23	PAR2	64	12	TNF α 2	6.7	-99
27	3	N10	64	12	TNF α 2	6.7	-99
35	23	ESL2	82	23	IL103	7.2	-6.8
62	23	APE3	90	12	IL-182	7	-6.7

[図43]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
8	12	PONA2	11	23	PAR2	7.7	-99
11	23	PAR2	64	12	TNF α 2	6.7	-99
27	3	N10	64	12	TNF α 2	6.7	-99

[図44]

SNP-No	GeneType
81	23
86	3
38	3
5	12
90	12
56	3
71	3
62	12
18	23
76	3
73	1
25	23
13	3
35	23
36	1
98	12
8	23
23	23
24	12
83	12
2	12
11	12
10	23
15	12
47	23
49	12
29	23
50	12
79	23
12	23
30	12
45	12
52	12
82	12
7	12
20	12
26	12
37	12
43	12
96	12
55	23
87	12
21	12
31	23
42	12
19	12
40	23
28	12
69	12
80	23
78	12
54	12
77	12
3	23
70	23
89	23
32	12
4	23
33	23
74	12
75	23
51	12
48	12
67	23
16	23
68	3
53	12
27	23
99	23
88	23
17	23
22	12
93	23
1	23
64	12

[図45]

SNP-No.	GenoType
81	23
98	23
5	12
90	12
69	3
86	3
35	23
25	3
83	23
68	3
28	3
62	23
80	1
8	12
15	23
10	12
18	23
70	1
20	23
11	23
96	23
40	12
82	23
32	1
33	1
73	1
21	23
31	12
78	3
52	23
27	3
13	3
24	23
53	3
43	3
77	23
30	23
89	12
45	23
93	3
42	23
36	1
38	3
55	12
64	12
50	23
75	12
99	1
1	1
67	1
7	23
16	3
48	3
26	23
49	23
37	23
54	23
76	3
4	3
51	3
74	12
39	3
19	3
56	3
29	12
84	12
71	3
87	23
12	3
88	3
79	12
3	23
2	23
23	3
47	12
22	1
17	3

[図46]

SNP-No	GenoType
81	23
90	12
25	3
33	1
5	12
80	1
40	12
62	23
35	23
82	23
67	1
2	12
8	23
10	23
15	12
23	23
24	12
29	23
49	12
50	12
79	23
83	12
11	12
17	23
22	12
26	12
45	12
47	23
52	12
12	23
86	23
20	12
30	12
98	23
7	12
37	12
43	12
96	12
31	23
36	1
42	12
19	12
87	12
28	12
21	12
99	1
3	23
54	12
77	12
78	12
70	23
89	23
18	23
38	23
48	12
13	23
32	12
73	23
75	23
4	23
74	12
76	3
1	1
16	23
53	12
71	3
64	12
93	3
55	3
88	3
51	1
68	3
39	3
27	3
69	3
84	1
56	3

[図47]

SNP-No	GenoType
81	23
98	23
5	12
90	12
69	3
86	3
35	23
25	3
83	23
68	3
28	3
62	23
80	1
8	12
15	23
10	12
18	23
70	1
20	23
11	23
96	23
40	12
82	23
32	1
33	1
73	1
21	23
31	12
78	3
52	23
27	3
13	3
24	23
53	3
43	3
77	23
30	23
89	12
45	23
93	3
42	23
36	1
38	3
55	12
64	12
50	23
75	12
99	1
1	1
67	1
7	23
16	3
48	3
26	23
49	23
37	23
54	23
76	3
4	3
51	3
74	12
39	3
19	3
56	3
29	12
84	12
71	3
87	23
12	3
88	3
79	12
3	23
2	23
23	3
47	12
22	1
17	3

[図48-A]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
1	23	ABCA1	81	1	TS11	73.4	3.8
1	23	ABCA1	86	12	IL-181	21.6	2
2	12	DRD2	79	1	RAGE3	9.1	12
3	1	ACE ID	16	12	HL1	8.5	2.1
3	1	ACE ID	19	1	MMP9	6.7	2.2
3	1	ACE ID	27	12	N10	8.8	2.3
3	1	ACE ID	42	1	GCLM1	10	2.6
3	1	ACE ID	69	1	CD181	8	2.5
4	23	ESRa1	79	1	RAGE3	7.2	10
4	23	ESRa1	81	1	TS11	80.5	4
4	23	ESRa1	86	12	IL-181	30.6	2.3
5	23	N1	74	3	LTA1	12.7	4.4
5	23	N1	75	1	LTA2	10.6	3.6
7	1	N7	81	1	TS11	73.6	3.7
7	1	N7	86	12	IL-181	26.1	2.1
8	3	PONA2	74	3	LTA1	10.5	2
8	3	PONA2	75	1	LTA2	10.6	2
8	3	PONA2	81	1	TS11	66.3	3.4
8	3	PONA2	86	12	IL-181	24	2.1
10	3	GP3A	79	1	RAGE3	9.1	11.9
11	1	PAR2	79	1	RAGE3	9.7	99
11	1	PAR2	98	1	PGC11	9.2	3.5
12	3	Tbm3	81	1	TS11	52.4	3
13	23	CF12	79	1	RAGE3	7.1	9.8
13	23	CF12	81	1	TS11	72.8	3.6
15	12	MMP12	79	1	RAGE3	8.1	10.8
16	12	HL1	79	1	RAGE3	11.8	99
16	12	HL1	81	1	TS11	67	3.5
17	3	FR1	79	1	RAGE3	9	11.8
17	3	FR1	86	12	IL-181	26.4	2.1
18	12	S2AR	79	1	RAGE3	8	10.8
18	12	S2AR	81	1	TS11	64	3.5
19	1	MMP9	81	1	TS11	44.3	2.8
20	1	GSY	81	1	TS11	62.9	3.3
20	1	GSY	86	12	IL-181	25.6	2.1
21	1	CX37	79	1	RAGE3	7.8	99
21	1	CX37	81	1	TS11	43	2.8
21	1	CX37	98	1	PGC11	9.2	3.7
22	1	ESL1	86	12	IL-181	27	2.2
23	23	IRS1	79	1	RAGE3	8	10.8
24	1	AGTR1-3	81	1	TS11	77	3.8
24	1	AGTR1-3	98	1	PGC11	7.9	3
25	12	PAI	81	1	TS11	88.9	4.3
25	12	PAI	98	1	PGC11	7.9	3.2
26	1	NOS3	81	1	TS11	77.7	3.9
26	1	NOS3	86	12	IL-181	21.8	2
27	12	N10	79	1	RAGE3	8.8	99
27	12	N10	81	1	TS11	76.9	4
28	1	AGT1	81	1	TS11	59.6	3.4
28	1	AGT1	86	12	IL-181	23.8	2.1
29	3	G1A3	86	12	IL-181	22.5	2
30	23	FGB3	37	23	GP1ba	7.9	2.7
30	23	FGB3	74	3	LTA1	7.3	3.1
30	23	FGB3	75	1	LTA2	7.5	3.2
31	12	APE2	51	23	GP1a1	9.9	2.1
32	12	MTHFR	79	1	RAGE3	8.1	10.8
32	12	MTHFR	81	1	TS11	64.2	3.4
33	23	MCP1	81	1	TS11	75	3.8
33	23	MCP1	86	12	IL-181	24.7	2.1
35	1	ESL2	38	12	PONA1	11.4	2.1
36	23	FGA1	79	1	RAGE3	7.9	99
36	23	FGA1	81	1	TS11	48.1	3
36	23	FGA1	98	1	PGC11	8.7	3.6
38	12	PONA1	74	3	LTA1	9.5	2.3
38	12	PONA1	75	1	LTA2	9	2.3
39	23	CRP1	74	3	LTA1	11.2	3.5
39	23	CRP1	75	1	LTA2	9.1	3
40	3	SAR	81	1	TS11	49.6	3.1
42	1	GCLM1	81	1	TS11	46.5	2.9
43	1	MTP1	81	1	TS11	52.4	3.1

[図48-B]

45	1	LPL3	74	3	LTA1	10.4	2.1
45	1	LPL3	79	1	RAGE3	11.7	99
45	1	LPL3	81	1	TS11	72.5	3.7
45	1	LPL3	86	12	IL-181	29.6	2.3
48	12	ICAM1	81	1	TS11	66.4	3.5
49	12	GP61	79	1	RAGE3	9.1	11.9
50	1	β 2AR4	81	1	TS11	72.6	3.7
50	1	β 2AR4	86	12	IL-181	21.9	2
51	23	GP1a1	81	1	TS11	62.2	3.6
51	23	GP1a1	86	12	IL-181	29.7	2.4
52	1	MMP71	81	1	TS11	79	3.9
52	1	MMP71	86	12	IL-181	25.6	2.1
54	12	IL62	79	1	RAGE3	7.3	10
54	12	IL62	81	1	TS11	64.2	3.4
55	3	MPO	81	1	TS11	52.7	3.1
55	3	MPO	86	12	IL-181	22.6	2.1
56	23	HANP1	74	3	LTA1	10.7	3.4
56	23	HANP1	75	1	LTA2	9.2	3
62	1	APE3	74	3	LTA1	10.7	3.7
62	1	APE3	75	1	LTA2	8.2	3
64	3	TNF α 2	74	3	LTA1	11.6	3.6
64	3	TNF α 2	75	1	LTA2	9.4	3.1
67	23	1A2	79	1	RAGE3	9.3	12.1
67	23	1A2	81	1	TS11	56.4	3.2
68	12	BKR1	81	1	TS11	88.1	3.8
69	1	CD181	74	3	LTA1	8.6	2.2
69	1	CD181	75	1	LTA2	7	2
69	1	CD181	81	1	TS11	35.1	2.8
70	3	APM2	74	3	LTA1	6.6	2
70	3	APM2	81	1	TS11	34.5	2.6
71	3	REG1	74	3	LTA1	9	3.2
71	3	REG1	75	1	LTA2	7.3	2.7
73	23	VEGF5	79	1	RAGE3	7.8	99
73	23	VEGF5	81	1	TS11	88.1	4.3
73	23	VEGF5	86	12	IL-181	27.9	2.2
74	3	LTA1	76	23	TS41	11.4	3.6
74	3	LTA1	78	23	ET1	7.7	2.3
74	3	LTA1	84	1	IL1B2	11.5	3.8
74	3	LTA1	86	12	IL-181	16	3.4
74	3	LTA1	90	3	IL-182	10.4	4.3
74	3	LTA1	99	23	PGC12	11	2.2
75	1	LTA2	76	23	TS41	9.7	3.1
75	1	LTA2	78	23	ET1	8	2.3
75	1	LTA2	84	1	IL1B2	9.2	3.2
75	1	LTA2	86	12	IL-181	15.1	3.2
75	1	LTA2	90	3	IL-182	10.4	4.3
75	1	LTA2	99	23	PGC12	10.4	2.2
78	23	ET1	93	1	TPO1	7.4	2
79	1	RAGE3	80	23	CCR2	11.9	99
79	1	RAGE3	83	12	2C9-3	9	11.8
79	1	RAGE3	87	1	MS1	7.7	99
79	1	RAGE3	89	23	IL102	8.3	11.1
80	23	CCR2	86	12	IL-181	33	2.4
80	23	CCR2	98	1	PGC11	9.6	3.6
81	1	TS11	86	12	IL-181	68.2	3.6
81	1	TS11	87	1	MS1	55.8	3.3
81	1	TS11	88	23	VWF2	56.9	3.2
81	1	TS11	89	23	IL102	76.7	3.8
81	1	TS11	96	1	LRP1	77.9	3.9
81	1	TS11	99	23	PGC12	64	3.4
82	1	IL103	86	12	IL-181	30.6	2.3
86	12	IL-181	88	23	VWF2	21.1	2
86	12	IL-181	89	23	IL102	30.3	2.3
86	12	IL-181	96	1	LRP1	27	2.2
86	12	IL-181	99	23	PGC12	27.9	2.2
89	23	IL102	98	1	PGC11	9.9	3.6
93	1	TPO1	98	1	PGC11	8.9	99
96	1	LRP1	98	1	PGC11	6.8	2.9

[図49-A]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
1	23	ABCA1	81	1	TS11	73.4	3.8
1	12	DRD2	79	1	RAGE3	9.1	12
2	23	ESRa1	79	1	RAGE3	7.2	10
3	23	ESRa1	81	1	TS11	80.5	4
3	23	N1	74	3	LTA1	12.7	4.4
3	23	N1	75	1	LTA2	10.6	3.6
3	1	N7	81	1	TS11	73.6	3.7
3	3	PONA2	81	1	TS11	66.3	3.4
4	3	GP3A	79	1	RAGE3	9.1	11.9
4	1	PAR2	79	1	RAGE3	9.7	99
4	1	PAR2	98	1	PGC11	9.2	3.5
5	3	Tbm3	81	1	TS11	52.4	3
5	23	CF12	79	1	RAGE3	7.1	9.8
7	23	CF12	81	1	TS11	72.8	3.6
7	12	MMP12	79	1	RAGE3	8.1	10.8
8	12	HL1	79	1	RAGE3	11.8	99
8	12	HL1	81	1	TS11	67	3.5
8	3	FR1	79	1	RAGE3	9	11.8
8	12	S2AR	79	1	RAGE3	8	10.8
10	12	S2AR	81	1	TS11	64	3.5
11	1	GSY	81	1	TS11	62.9	3.3
11	1	CX37	79	1	RAGE3	7.8	99
12	1	CX37	98	1	PGC11	9.2	3.7
13	23	IRS1	79	1	RAGE3	8	10.8
13	1	AGTR1-3	81	1	TS11	77	3.8
15	1	AGTR1-3	98	1	PGC11	7.9	3
16	12	PAI	81	1	TS11	88.9	4.3
16	12	PAI	98	1	PGC11	7.9	3.2
17	1	NOS3	81	1	TS11	77.7	3.9
17	12	N10	79	1	RAGE3	8.8	99
18	12	N10	81	1	TS11	76.9	4
18	1	AGT1	81	1	TS11	59.6	3.4
19	23	FGB3	74	3	LTA1	7.3	3.1
20	23	FGB3	75	1	LTA2	7.5	3.2
20	12	MTHFR	79	1	RAGE3	8.1	10.8
21	12	MTHFR	81	1	TS11	64.2	3.4
21	23	MCP1	81	1	TS11	75	3.8
21	23	FGA1	79	1	RAGE3	7.9	99
22	23	FGA1	81	1	TS11	48.1	3
23	23	FGA1	98	1	PGC11	8.7	3.6
24	23	CRP1	74	3	LTA1	11.2	3.5
24	23	CRP1	75	1	LTA2	9.1	3
25	3	3AR	81	1	TS11	49.6	3.1
25	1	MTP1	81	1	TS11	52.4	3.1
26	1	LPL3	79	1	RAGE3	11.7	99
26	1	LPL3	81	1	TS11	72.5	3.7
27	12	ICAM1	81	1	TS11	66.4	3.5
27	12	GP61	79	1	RAGE3	9.1	11.9
28	1	β 2AR4	81	1	TS11	72.6	3.7
28	23	GP1a1	81	1	TS11	62.2	3.6
29	1	MMP71	81	1	TS11	79	3.9
30	12	IL62	79	1	RAGE3	7.3	10
30	12	IL62	81	1	TS11	64.2	3.4
30	3	MPO	81	1	TS11	52.7	3.1
32	23	HANP1	74	3	LTA1	10.7	3.4
32	23	HANP1	75	1	LTA2	9.2	3
33	1	APE3	74	3	LTA1	10.7	3.7
33	1	APE3	75	1	LTA2	8.2	3
35	3	TNFa2	74	3	LTA1	11.6	3.6

[図49-B]

36	3	TNFa2	75	1	LTA2	9.4	3.1
36	23	1A2	79	1	RAGE3	9.3	12.1
36	23	1A2	81	1	TS11	56.4	3.2
38	12	BKR1	81	1	TS11	68.1	3.8
43	3	REG1	74	3	LTA1	9	3.2
45	23	VEGF5	79	1	RAGE3	7.8	99
45	23	VEGF5	81	1	TS11	88.1	4.3
48	3	LTA1	76	23	TS41	11.4	3.6
50	3	LTA1	84	1	IL1B2	11.5	3.8
50	3	LTA1	86	12	IL-181	16	3.4
51	3	LTA1	90	3	IL-182	10.4	4.3
52	1	LTA2	76	23	TS41	9.7	3.1
54	1	LTA2	84	1	IL1B2	9.2	3.2
54	1	LTA2	86	12	IL-181	15.1	3.2
55	1	LTA2	90	3	IL-182	10.4	4.3
56	1	RAGE3	80	23	CCR2	11.9	99
62	1	RAGE3	83	12	2C9-3	9	11.8
62	1	RAGE3	87	1	MS1	7.7	99
64	1	RAGE3	89	23	IL102	8.3	11.1
67	23	CCR2	98	1	PGC11	9.6	3.6
67	1	TS11	86	12	IL-181	68.2	3.6
68	1	TS11	87	1	MS1	55.8	3.3
69	1	TS11	88	23	VWF2	56.9	3.2
69	1	TS11	89	23	IL102	76.7	3.8
69	1	TS11	96	1	LRP1	77.9	3.9
70	1	TS11	99	23	PGC12	64	3.4
73	23	IL102	98	1	PGC11	9.9	3.6
74	1	TPO1	98	1	PGC11	8.9	99

[図50]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
1	12	DRD2	79	1	RAGE3	9.1	12
2	23	ESRa1	79	1	RAGE3	7.2	10
3	23	ESRa1	81	1	TS11	80.5	4
3	23	N1	74	3	LTA1	12.7	4.4
4	3	GP3A	79	1	RAGE3	9.1	11.9
4	1	PAR2	79	1	RAGE3	9.7	99
5	23	CF12	79	1	RAGE3	7.1	9.8
7	12	MMP12	79	1	RAGE3	8.1	10.8
8	12	HL1	79	1	RAGE3	11.8	99
8	3	FR1	79	1	RAGE3	9	11.8
8	12	S2AR	79	1	RAGE3	8	10.8
11	1	CX37	79	1	RAGE3	7.8	99
13	23	IRS1	79	1	RAGE3	8	10.8
16	12	PAI	81	1	TS11	88.9	4.3
17	12	N10	79	1	RAGE3	8.8	99
18	12	N10	81	1	TS11	76.9	4
20	12	MTHFR	79	1	RAGE3	8.1	10.8
21	23	FGA1	79	1	RAGE3	7.9	99
26	1	LPL3	79	1	RAGE3	11.7	99
27	12	GP61	79	1	RAGE3	9.1	11.9
30	12	IL62	79	1	RAGE3	7.3	10
36	23	1A2	79	1	RAGE3	9.3	12.1
45	23	VEGF5	79	1	RAGE3	7.8	99
45	23	VEGF5	81	1	TS11	88.1	4.3
51	3	LTA1	90	3	IL-182	10.4	4.3
55	1	LTA2	90	3	IL-182	10.4	4.3
56	1	RAGE3	80	23	CCR2	11.9	99
62	1	RAGE3	83	12	2C9-3	9	11.8
62	1	RAGE3	87	1	MS1	7.7	99
64	1	RAGE3	89	23	IL102	8.3	11.1
74	1	TPO1	98	1	PGC11	8.9	99

[図51]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
1	12	DRD2	79	1	RAGE3	9.1	12
2	23	ESRa1	79	1	RAGE3	7.2	10
4	3	GP3A	79	1	RAGE3	9.1	11.9
4	1	PAR2	79	1	RAGE3	9.7	99
5	23	CF12	79	1	RAGE3	7.1	9.8
7	12	MMP12	79	1	RAGE3	8.1	10.8
8	12	HL1	79	1	RAGE3	11.8	99
8	3	FR1	79	1	RAGE3	9	11.8
8	12	S2AR	79	1	RAGE3	8	10.8
11	1	CX37	79	1	RAGE3	7.8	99
13	23	IRS1	79	1	RAGE3	8	10.8
17	12	N10	79	1	RAGE3	8.8	99
20	12	MTHFR	79	1	RAGE3	8.1	10.8
21	23	FGA1	79	1	RAGE3	7.9	99
26	1	LPL3	79	1	RAGE3	11.7	99
27	12	GP61	79	1	RAGE3	9.1	11.9
30	12	IL62	79	1	RAGE3	7.3	10
36	23	1A2	79	1	RAGE3	9.3	12.1
45	23	VEGF5	79	1	RAGE3	7.8	99
56	1	RAGE3	80	23	CCR2	11.9	99
62	1	RAGE3	83	12	2C9-3	9	11.8
62	1	RAGE3	87	1	MS1	7.7	99
64	1	RAGE3	89	23	IL102	8.3	11.1
74	1	TPO1	98	1	PGC11	8.9	99

[図52]

SNP-No	GenoType
81	1
86	12
74	3
75	1
3	1
98	1
51	23
8	3
99	23
45	1
89	23
96	1
52	1
7	1
50	1
4	23
93	1
26	1
20	1
33	23
73	23
27	12
1	23
79	1
88	23
37	23
69	1
31	12
55	3
30	23
16	12
28	1
38	12
54	12
78	23
42	1
24	1
25	12
53	1
77	3
80	23
19	1
13	23
17	3
32	12
21	1
70	3
22	1
29	3
82	1
48	12
12	3
36	23
67	23
18	12
43	1
35	1
62	1
87	1
40	3
68	12
11	1
83	12
2	12
15	12
23	23
64	3
49	12
10	3
76	23
84	1
47	23
56	23
5	23
39	23
71	3
90	3

[図53]

SNP-No	GenoType
81	1
74	3
75	1
98	1
86	1
3	1
25	12
24	1
79	1
89	23
77	3
13	23
38	23
52	1
4	23
37	1
7	1
8	3
54	12
50	1
32	12
73	23
45	1
30	1
26	1
20	1
33	23
96	1
31	3
67	23
48	12
16	12
12	3
99	23
1	23
27	12
18	12
53	12
88	23
43	1
55	3
51	23
87	1
28	1
68	12
40	3
78	23
93	1
22	23
23	12
5	3
64	3
76	23
84	1
35	12
56	23
39	23
36	3
90	3
62	1
80	23
11	1
69	12
2	1
21	1
71	3
29	12
42	3
15	23
10	3
17	3
47	3
49	12
82	12
83	12
19	12

[図54]

SNP-No	GenoType
81	1
25	12
73	23
86	1
74	3
77	3
75	1
98	1
3	1
79	1
67	1
90	3
23	12
93	1
32	3
51	3
5	3
16	3
38	1
54	3
24	23
12	12
1	3
21	3
22	23
31	12
78	23
30	1
87	23
26	23
33	1
96	23
13	1
15	23
42	3
36	1
99	12
20	3
53	1
70	12
2	12
7	12
8	23
10	3
17	3
29	23
37	12
40	23
43	12
45	1
47	3
49	12
50	12
52	12
80	23
82	12
83	12
11	1
18	12
19	12
28	12
69	12
88	12
89	23
4	23
55	23
27	12
39	23
62	12
84	12

[図55]

SNP-No	GenoType
81	1
74	3
75	1
86	1
3	1
5	3
98	1
54	3
23	12
25	1
79	1
13	1
12	12
32	3
1	3
21	3
77	3
70	3
76	12
15	23
42	3
16	1
96	23
26	23
33	1
51	3
99	12
22	23
20	3
35	1
67	1
36	1
93	1
2	12
7	12
8	23
10	3
17	3
24	12
29	23
30	12
31	23
37	12
40	23
43	12
45	1
47	3
49	12
50	12
52	12
80	23
82	12
83	12
18	12
19	12
28	12
53	23
69	12
78	12
88	12
89	23
4	23
11	1
38	23
27	12
55	23
73	23
87	1

[図56]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
8	23	PONA2	81	23	TS11				113.4	-4.2
8	23	PONA2	86	3	IL-181				59.9	-2.5
17	23	FR1	81	23	TS11				111.8	-4.1
17	23	FR1	86	3	IL-181				57.8	-2.4
22	1	ESL1	86	3	IL-181				58.4	-2.5
32	12	MTHFR	81	23	TS11				89.8	-3.9
45	12	LPL3	81	23	TS11				111.1	-4.1
45	12	LPL3	86	3	IL-181				58.3	-2.5
52	1	MMP71	86	3	IL-181				56.1	-2.5
54	3	IL62	74	1	LTA1				7	-2.8
54	3	IL62	75	3	LTA2				7	-2.9
63	1	HANP2	81	23	TS11				113.8	-4.2
63	1	HANP2	86	3	IL-181				60	-2.5
74	1	LTA1	84	23	IL1B2				7.1	-3.5
75	3	LTA2	84	23	IL1B2				7.2	-3.5
80	23	CCR2	86	3	IL-181				53.9	-2.4
81	23	TS11	96	12	LRP1				110.3	-4.1
82	1	IL103	86	3	IL-181				56.6	-2.5
83	1	2C9-3	86	3	IL-181				58.7	-2.5
86	3	IL-181	96	12	LRP1				54.9	-2.4

[図57]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
8	23	PONA2	81	23	TS11				113.4	-4.2
17	23	FR1	81	23	TS11				111.8	-4.1
32	12	MTHFR	81	23	TS11				89.8	-3.9
45	12	LPL3	81	23	TS11				111.1	-4.1
63	1	HANP2	81	23	TS11				113.8	-4.2
74	1	LTA1	84	23	IL1B2				7.1	-3.5
75	3	LTA2	84	23	IL1B2				7.2	-3.5
81	23	TS11	96	12	LRP1				110.3	-4.1

[図58]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
8	23	PONA2	81	23	TS11				113.4	-4.2
17	23	FR1	81	23	TS11				111.8	-4.1
45	12	LPL3	81	23	TS11				111.1	-4.1
63	1	HANP2	81	23	TS11				113.8	-4.2
81	23	TS11	96	12	LRP1				110.3	-4.1

[図59]

SNP-No	GenoType
86	3
81	23
93	3
76	12
62	23
18	1
23	12
8	12
13	1
28	3
75	3
84	23
54	3
74	1
2	1
7	1
40	1
88	1
11	12
10	23
15	12
17	23
24	12
47	23
50	12
29	23
49	12
63	1
12	23
45	12
30	12
20	12
26	12
37	12
43	12
96	12
21	12
55	23
19	12
31	23
87	12
42	12
79	23
98	23
69	12
70	23
77	12
78	12
38	23
80	23
89	23
25	12
51	12
33	23
4	23
3	23
67	23
48	12
73	23
16	23
27	23
99	23
36	12
71	3
90	12
53	12
1	23
64	12
83	1
22	1
82	1
52	1
32	12
68	23

[図60]

SNP-No	GenoType
81	23
62	23
13	1
76	12
84	23
93	3
28	3
40	1
88	1
18	1
35	1
86	1
90	12
23	12
74	1
75	3
24	23
64	12
67	1
10	23
17	23
22	12
50	12
2	12
8	23
15	12
29	23
47	23
49	12
83	12
11	12
26	12
52	12
63	1
82	12
7	12
12	23
45	12
96	12
37	12
55	23
79	23
20	12
30	12
43	12
42	12
19	12
21	12
31	23
87	12
98	23
69	12
54	12
78	12
70	23
77	12
89	23
38	23
33	23
25	12
51	12
48	12
32	12
4	23
80	23
73	23
27	23
99	23
3	23
36	12
16	23
53	12
68	12
1	23
71	3

[図61]

SNP-No	GenoType
81	23
62	23
13	12
28	3
40	1
88	1
76	12
90	12
84	23
86	1
23	12
24	23
64	12
67	1
2	12
10	23
17	23
22	12
47	23
50	12
15	12
26	12
8	23
29	23
52	12
63	1
82	12
12	23
45	12
37	12
96	12
79	23
30	12
55	23
19	12
11	1
75	23
74	12
51	12
36	3
93	23
99	23
27	23
49	12
83	12
7	12
20	12
16	23
43	12
39	3
42	12
31	23
87	12
21	12
68	12
98	23
80	23
54	12
69	12
78	12
77	12
70	23
3	23
89	23
38	23
33	23
25	12
48	12
32	12
73	23
4	23
53	12
5	3
18	3
1	3

[図62]

SNP-No	GenoType
81	3
99	3
28	23
86	3
96	23
24	23
54	3
18	1
62	23
37	23
93	3
12	12
33	1
23	12
40	1
69	3
52	23
13	12
88	1
1	3
76	12
53	1
48	23
78	1
29	12
8	12
36	3
84	23
20	23
11	23
74	1
32	3
43	23
27	3
75	3
17	12
98	1
77	3
90	12
70	12
67	1
3	1
5	3
89	1
87	3
25	3
2	23
68	3
19	23
16	3
51	3
50	23
64	12
21	3
4	3
38	3
73	1
55	12
30	23
31	12
7	23
42	3
79	3
56	3
80	12
83	23
26	23
71	12
45	1
35	1
95	3
39	12
49	12
15	1

[図63]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
1	12	ABCA1	81	1	TS11				67.7	2.5
3	23	ACE 1D	64	12	TNF α 2				7.2	2.4
4	12	ESRa1	81	1	TS11				45.9	2.1
7	23	N7	45	3	LPL3				9.2	12.7
11	1	PAR2	64	12	TNF α 2				8.6	2.6
12	3	Tbm3	86	12	IL-181				49.7	2.2
15	23	MMP12	81	1	TS11				8.6	2.3
16	12	HL1	81	1	TS11				67.4	2.5
17	1	FR1	73	23	VEGF5				8.4	99
18	12	S2AR	81	1	TS11				42	2
19	1	MMP9	81	1	TS11				40.3	2
20	1	GSY	64	12	TNF α 2				6.7	2.3
20	1	GSY	86	12	IL-181				49.5	2.2
21	1	CX37	81	1	TS11				49.3	2.2
25	1	PAI	45	3	LPL3				8.6	7.4
25	1	PAI	81	1	TS11				36.2	2
27	12	N10	81	1	TS11				72.8	2.6
30	1	FGB3	63	23	HANP2				9.2	12.8
30	1	FGB3	81	1	TS11				54.2	2.2
31	3	APE2	64	12	TNF α 2				10.5	3.4
32	3	MTHFR	39	12	CRP1				8.5	11.6
32	3	MTHFR	48	1	ICAM1				14.1	2.2
36	23	FGA1	81	1	TS11				78.4	2.7
38	23	FGA1	86	12	IL-181				48.9	2.1
38	12	PONA1	81	1	TS11				42	2
40	3	3AR	81	1	TS11				52.6	2.2
40	3	3AR	83	23	2C9-3				7.7	2.6
42	1	GCLM1	81	1	TS11				49.2	2.2
43	1	MTP1	81	1	TS11				50.1	2.2
51	1	GP1a1	81	1	TS11				35.6	2
53	23	β 2AR-1	81	1	TS11				62.6	2.4
55	3	MPO	76	1	TS41				6.7	99
55	3	MPO	86	12	IL-181				40.7	2
64	12	TNF α 2	67	23	1A2				14.4	4.3
84	12	TNF α 2	74	23	LTA1				10.8	4.7
84	12	TNF α 2	78	23	ET1				7.7	3.3
68	12	BKR1	81	1	TS11				78.9	2.7
69	23	CD181	81	1	TS11				38.8	2
70	12	APM2	81	1	TS11				49.2	2.2
73	23	VEGF5	86	12	IL-181				45.6	2.1
74	23	LTA1	81	1	TS11				74.9	2.6
74	23	LTA1	86	12	IL-181				47.3	2.1
75	12	LTA2	81	1	TS11				73.8	2.6
77	23	APM12	81	1	TS11				40.2	2
79	3	RAGE3	81	1	TS11				52.4	2.2
81	1	TS11	82	23	IL103				12.7	2.1
81	1	TS11	88	12	VWF2				51.7	2.2
81	1	TS11	89	12	IL102				43	2.1
81	1	TS11	93	12	TPO1				89.1	2.9
81	1	TS11	99	12	PGC12				45.2	2.1
5	12	N1	7	23	N7	62	1	APE3	6.6	2.5
13	3	CF12	28	23	AGT1	49	23	GP61	9	12.6
24	1	AGTR1-3	52	23	MMP71	78	23	ET1	10.3	2.2
26	23	NOS3	29	12	G1A3	50	1	β 2AR4	7.6	4.6
26	23	NOS3	37	23	GP1ba	90	12	IL-182	7.8	99
26	23	NOS3	42	1	GCLM1	52	23	MMP71	9.2	3.6
26	23	NOS3	52	23	MMP71	70	12	APM2	9.2	3.8
26	23	NOS3	52	23	MMP71	78	23	ET1	15.5	11.2
28	23	AGT1	33	12	MCP1	35	23	ESL2	7.3	6.4
28	23	AGT1	35	23	ESL2	47	3	TNF α 1	6.7	3.3
28	23	AGT1	35	23	ESL2	62	1	APE3	8.4	4.6
28	23	AGT1	35	23	ESL2	71	3	REG1	6.8	3.6
28	23	AGT1	35	23	ESL2	98	3	PGC11	7.8	5.2
33	12	MCP1	35	23	ESL2	93	12	TPO1	7	2.7
35	23	ESL2	51	1	GP1a1	56	3	HANP1	6.6	2.8
35	23	ESL2	51	1	GP1a1	62	1	APE3	10.1	4.1
35	23	ESL2	51	1	GP1a1	71	3	REG1	8.5	3.5
37	23	GP1ba	77	23	APM12	80	1	CCR2	7	10.3
50	1	β 2AR4	52	23	MMP71	78	23	ET1	9.6	2.2

[図64]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
7	23	N7	45	3	LPL3				9.2	12.7
17	1	FR1	73	23	VEGF5				8.4	99
25	1	PAI	45	3	LPL3				8.6	7.4
30	1	FGB3	63	23	HANP2				9.2	12.8
31	3	APE2	64	12	TNF α 2				10.5	3.4
32	3	MTHFR	39	12	CRP1				8.5	11.6
55	3	MPO	76	1	TS41				6.7	99
64	12	TNF α 2	67	23	1A2				14.4	4.3
64	12	TNF α 2	74	23	LTA1				10.8	4.7
64	12	TNF α 2	78	23	ET1				7.7	3.3
13	3	CF12	28	23	AGT1	49	23	GP61	9	12.6
26	23	NOS3	29	12	G1A3	50	1	β 2AR4	7.6	4.6
26	23	NOS3	37	23	GP1ba	90	12	IL-182	7.8	99
26	23	NOS3	42	1	GCLM1	52	23	MMP71	9.2	3.6
26	23	NOS3	52	23	MMP71	70	12	APM2	9.2	3.8
26	23	NOS3	52	23	MMP71	78	23	ET1	15.5	11.2
28	23	AGT1	33	12	MCP1	35	23	ESL2	7.3	6.4
28	23	AGT1	35	23	ESL2	47	3	TNF α 1	6.7	3.3
28	23	AGT1	35	23	ESL2	62	1	APE3	8.4	4.6
28	23	AGT1	35	23	ESL2	71	3	REG1	6.8	3.6
28	23	AGT1	35	23	ESL2	98	3	PGC11	7.8	5.2
35	23	ESL2	51	1	GP1a1	62	1	APE3	10.1	4.1
35	23	ESL2	51	1	GP1a1	71	3	REG1	8.5	3.5
37	23	GP1ba	77	23	APM12	80	1	CCR2	7	10.3

[図65]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
7	23	N7	45	3	LPL3				9.2	12.7
17	1	FR1	73	23	VEGF5				8.4	99
25	1	PAI	45	3	LPL3				8.6	7.4
30	1	FGB3	63	23	HANP2				9.2	12.8
32	3	MTHFR	39	12	CRP1				8.5	11.6
55	3	MPO	76	1	TS41				6.7	99
64	12	TNF α 2	67	23	1A2				14.4	4.3
64	12	TNF α 2	74	23	LTA1				10.8	4.7
13	3	CF12	28	23	AGT1	49	23	GP61	9	12.6
26	23	NOS3	29	12	G1A3	50	1	β 2AR4	7.6	4.6
26	23	NOS3	37	23	GP1ba	90	12	IL-182	7.8	99
26	23	NOS3	52	23	MMP71	78	23	ET1	15.5	11.2
28	23	AGT1	33	12	MCP1	35	23	ESL2	7.3	6.4
28	23	AGT1	35	23	ESL2	62	1	APE3	8.4	4.6
28	23	AGT1	35	23	ESL2	98	3	PGC11	7.8	5.2
35	23	ESL2	51	1	GP1a1	62	1	APE3	10.1	4.1
37	23	GP1ba	77	23	APM12	80	1	CCR2	7	10.3

[図66]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
7	23	N7	45	3	LPL3				9.2	12.7
17	1	FR1	73	23	VEGF5				8.4	99
25	1	PAI	45	3	LPL3				8.6	7.4
30	1	FGB3	63	23	HANP2				9.2	12.8
32	3	MTHFR	39	12	CRP1				8.5	11.6
55	3	MPO	76	1	TS41				6.7	99
13	3	CF12	28	23	AGT1	49	23	GP61	9	12.6
26	23	NOS3	37	23	GP1ba	90	12	IL-182	7.8	99
26	23	NOS3	52	23	MMP71	78	23	ET1	15.5	11.2
28	23	AGT1	33	12	MCP1	35	23	ESL2	7.3	6.4
28	23	AGT1	35	23	ESL2	98	3	PGC11	7.8	5.2
37	23	GP1ba	77	23	APM12	80	1	CCR2	7	10.3

[図67]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
7	23	N7	45	3	LPL3				9.2	12.7
17	1	FR1	73	23	VEGF5				8.4	99
25	1	PAI	45	3	LPL3				8.6	7.4
30	1	FGB3	63	23	HANP2				9.2	12.8
32	3	MTHFR	39	12	CRP1				8.5	11.6
55	3	MPO	76	1	TS41				6.7	99
13	3	CF12	28	23	AGT1	49	23	GP61	9	12.6
26	23	NOS3	37	23	GP1ba	90	12	IL-182	7.8	99
26	23	NOS3	52	23	MMP71	78	23	ET1	15.5	11.2
28	23	AGT1	33	12	MCP1	35	23	ESL2	7.3	6.4
37	23	GP1ba	77	23	APM12	80	1	CCR2	7	10.3

[図68]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
7	23	N7	45	3	LPL3				9.2	12.7
17	1	FR1	73	23	VEGF5				8.4	99
25	1	PAI	45	3	LPL3				8.6	7.4
30	1	FGB3	63	23	HANP2				9.2	12.8
32	3	MTHFR	39	12	CRP1				8.5	11.6
55	3	MPO	76	1	TS41				6.7	99
13	3	CF12	28	23	AGT1	49	23	GP61	9	12.6
26	23	NOS3	37	23	GP1ba	90	12	IL-182	7.8	99
26	23	NOS3	52	23	MMP71	78	23	ET1	15.5	11.2
37	23	GP1ba	77	23	APM12	80	1	CCR2	7	10.3

[図69]

SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	SNP-No	Genotype	遺伝子略称	kai	odds
7	23	N7	45	3	LPL3				9.2	12.7
17	1	FR1	73	23	VEGF5				8.4	99
30	1	FGB3	63	23	HANP2				9.2	12.8
32	3	MTHFR	39	12	CRP1				8.5	11.6
55	3	MPO	76	1	TS41				6.7	99
13	3	CF12	28	23	AGT1	49	23	GP61	9	12.6
26	23	NOS3	37	23	GP1ba	90	12	IL-182	7.8	99
26	23	NOS3	52	23	MMP71	78	23	ET1	15.5	11.2
37	23	GP1ba	77	23	APM12	80	1	CCR2	7	10.3

[図70]

SNP-No	GenoType
81	1
86	12
36	23
74	23
20	1
55	3
30	1
73	23
12	3
16	12
27	12
68	12
53	23
1	12
40	3
93	12
42	1
79	3
43	1
18	12
21	1
88	12
99	12
19	1
4	12
75	12
38	12
70	12
77	23
89	12
69	23
25	1
64	12
51	1
32	3
48	1
82	23
83	23
52	23
8	1
45	3
78	23
28	23
22	23
26	23
80	1
87	23
63	23
50	1
90	12
17	1
33	12
15	23
7	23
37	23
29	12
3	23
11	1
67	23
96	3
24	1
31	3
76	1
2	23
13	3
39	12
54	12
98	3
35	23
5	12
47	3
62	1
71	3
84	1
10	12
23	12
49	23
56	3
95	3

[図71]

SNP-No	GenoType
81	1
93	12
55	23
64	12
18	3
51	1
43	3
4	1
26	23
90	12
16	1
2	23
19	23
33	12
83	23
7	23
99	1
38	1
82	23
15	23
30	23
70	12
11	23
86	1
5	12
45	3
35	23
74	3
75	1
36	3
96	23
22	23
50	23
12	12
53	1
28	12
28	23
80	1
48	1
52	23
27	1
32	23
89	3
21	23
78	23
68	1
8	12
42	1
49	23
39	12
1	3
13	3
24	23
77	23
25	3
40	1
63	23
79	12
87	23
17	1
76	1
69	23
98	3
3	1
67	23
54	23
31	3
73	3
88	23
84	23
37	23
71	3
47	12
20	23
95	3
56	3
62	12
10	12
23	12

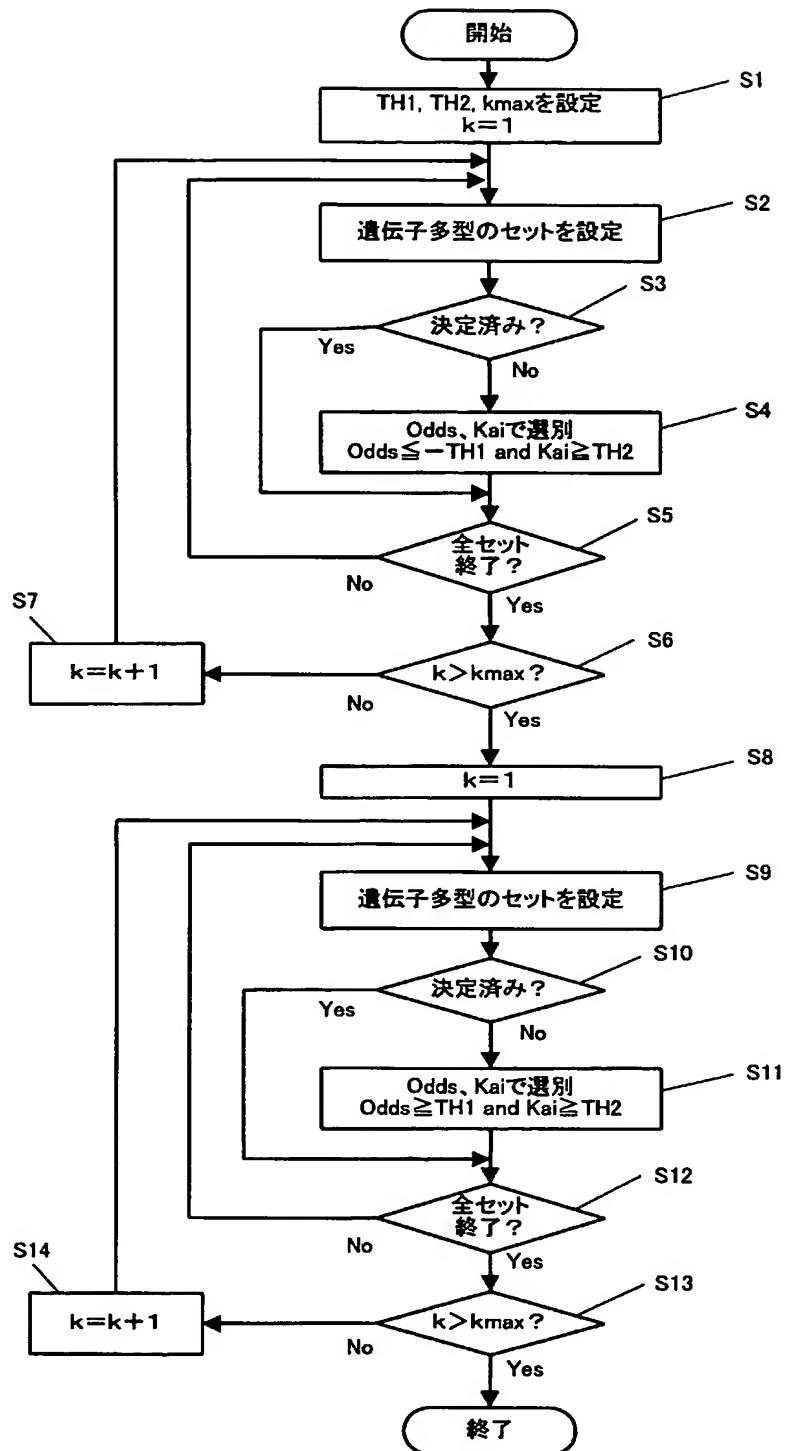
[図72]

SNP-No	GenoType
64	12
86	1
18	3
26	23
99	1
90	12
38	1
82	23
75	1
16	1
7	23
19	23
51	3
43	3
2	23
36	3
5	12
53	1
15	23
11	23
31	12
83	23
35	23
4	1
1	3
45	3
29	12
28	23
24	23
27	1
70	12
73	1
22	23
81	1
80	1
69	23
79	12
13	3
50	23
3	1
39	12
67	23
89	1
49	23
93	1
52	23
33	12
30	23
25	3
40	1
87	23
68	1
32	3
21	23
42	1
77	3
12	12
63	23
76	1
17	1
78	23
48	1
54	23
8	1
74	3
96	23
20	23
55	3
71	12
98	1
84	23
88	23
37	23
62	1
10	12
47	12
23	12
56	3
95	3

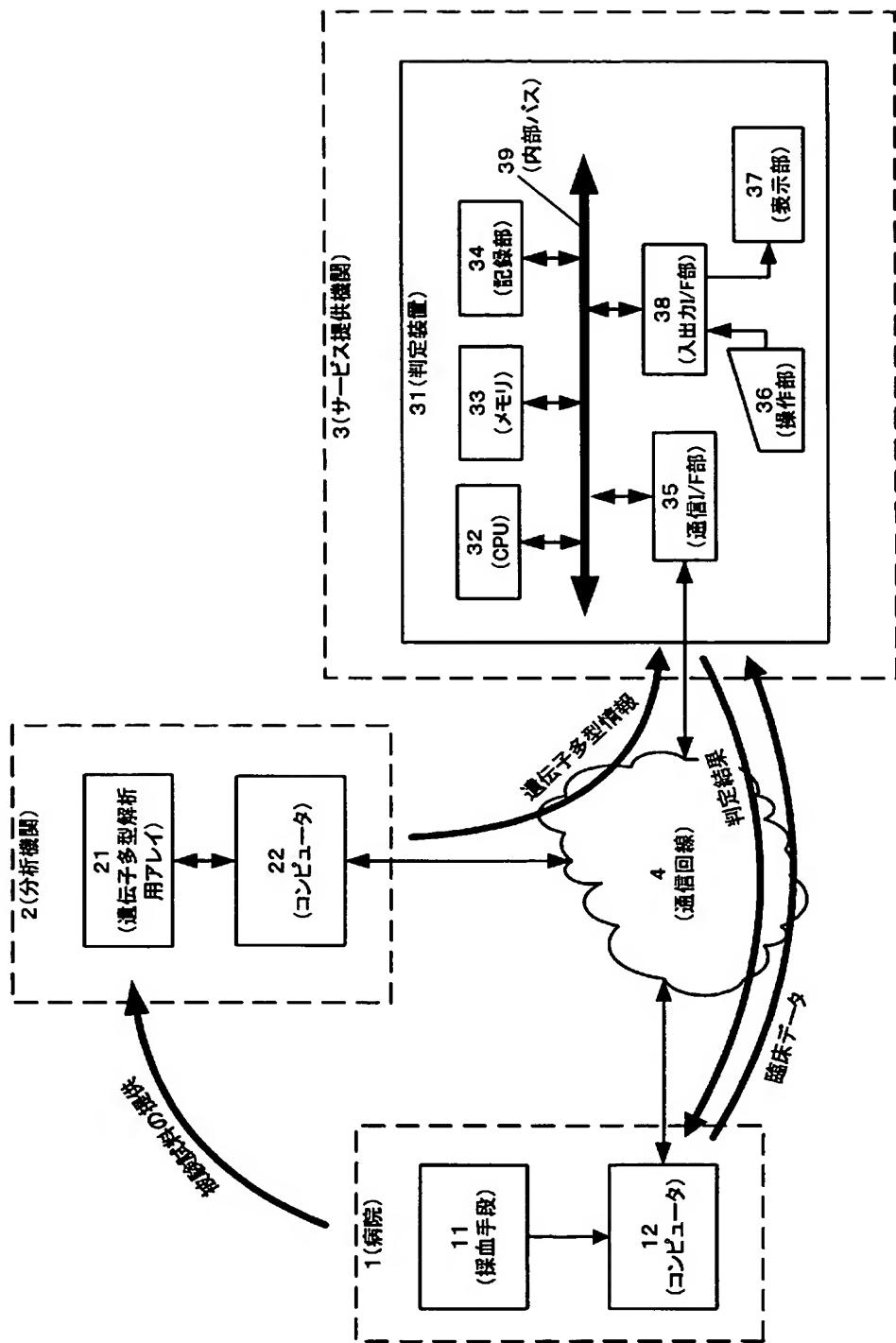
[図73]

SNP-No	GenoType
86	1
82	23
64	12
7	23
26	23
74	3
99	1
75	1
27	1
36	3
43	3
38	1
19	23
18	3
5	12
90	12
31	12
11	23
16	1
29	12
53	1
2	23
15	23
22	23
83	23
45	3
51	3
28	23
67	1
4	1
49	23
39	12
35	23
1	1
69	3
70	12
93	1
52	23
73	1
48	3
24	23
50	23
33	12
3	1
40	1
25	3
12	12
32	3
87	23
77	3
80	1
78	23
68	3
21	23
76	1
79	12
63	23
84	23
89	1
30	1
17	1
8	1
71	12
13	3
20	23
42	1
54	3
55	12
81	1
37	23
88	23
96	23
98	12
23	12
47	12
10	12
56	3
62	12
95	3

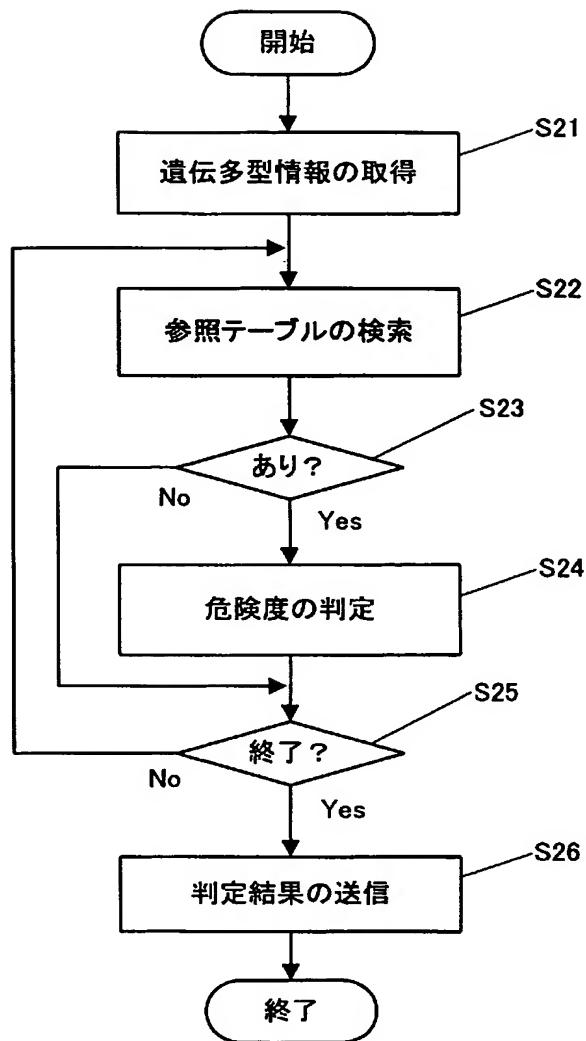
[図74]



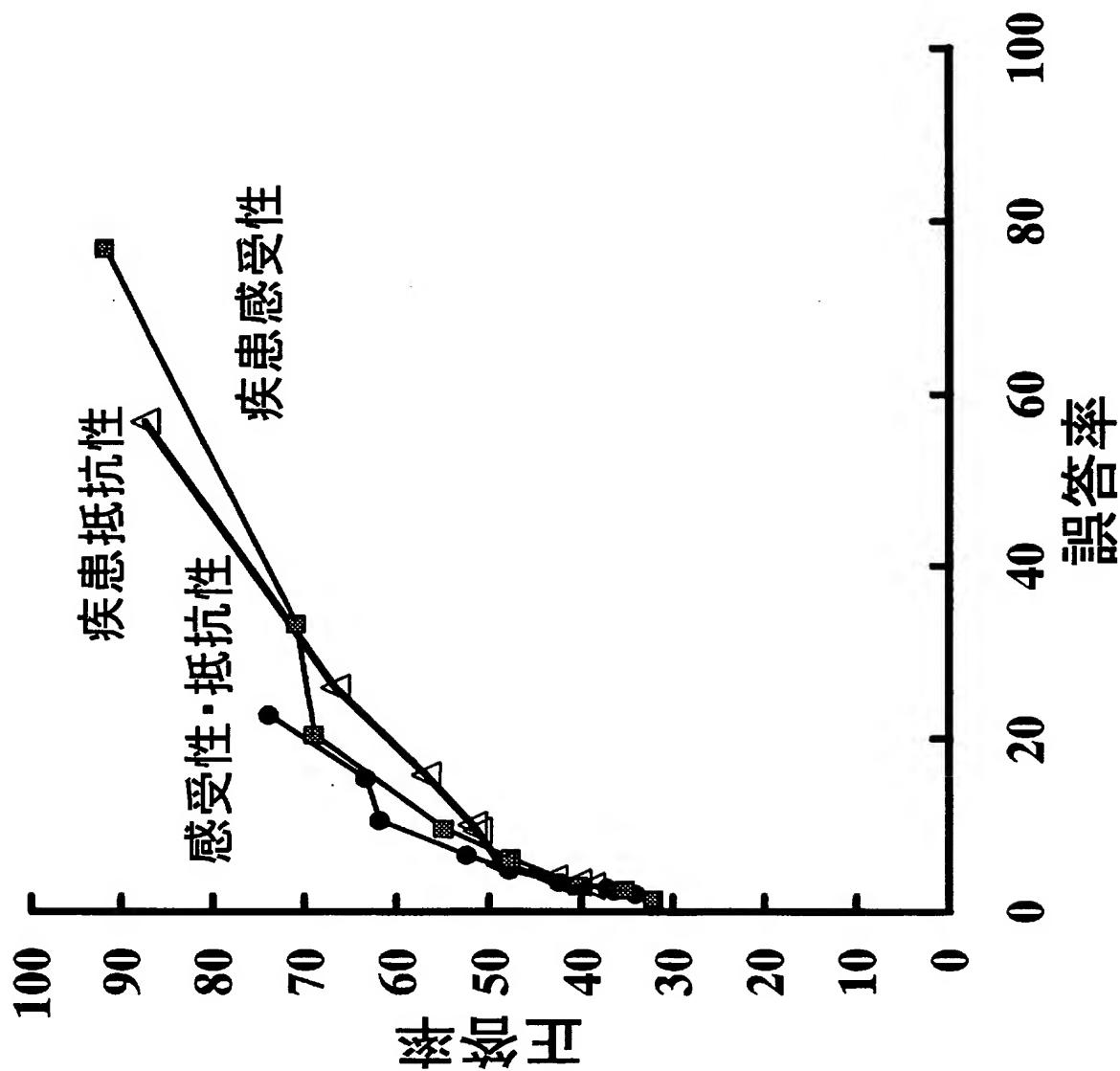
[図75]



[図76]



[図77]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/015292

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ G06F19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ G06F19/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JICST FILE (JOIS), WPI, INSPEC (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/061659 A2 (SCIONA LTD.), 08 August, 2002 (08.08.02), Whole Claims; pages 52 to 54 & CA 2435682 A1 & EP 1395938 A2 & JP 2004-525448 A & US 2003-023387 A1	1-53
Y	JP 2003-061677 A (Olympus Optical Co., Ltd.), 04 March, 2003 (04.03.03), Claims; Par Nos. [0043] to [0044], [0054] to [0065], [0093] to [0106] (Family: none)	1-53

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 January, 2005 (13.01.05)

Date of mailing of the international search report
01 February, 2005 (01.02.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2004/015292**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	IZAWA, H. et al., Prediction of Genetic Risk for Hypertension, 24 March, 2003 (24.03.03) [retrieved on 05 January, 2005 (05.01.05)], Retrieved from the internet: <URL: http://hyper.ahajournals.org/cgi/content/full/41/5/1035 doi:10.1161/01.HYP.0000065618.56368.24>	1-53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015292

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

It appears that there is a technical relationship involving "special technical features" among claims 1-11, 20-28, 29-37, 38-44 and 45 in the use of a negative relationship between genetic polymorphism and disease index; among claims 12-15, 46, 47, 50 and 51 in the use of genetic polymorphism set shown in any of Figs. 1-9; and among claims 16-19, 48, 49, 52 and 53 in the use of genetic polymorphism set shown in any of Figs. 56-58. However, among these three claim groups, it does not appear that there is a technical relationship involving "special technical features".

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. C17 G06F19/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. C17 G06F19/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JICSTファイル (JOIS), WPI, INSPEC (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 02/061659 A2 (SCIONA LIMITED) 2002.08.08, whole claims, p p. 52-54 & CA 2435682 A1 & EP 1395938 A2 & JP 2004-525448 A & US 2003-023387 A1	1-53
Y	JP 2003-061677 A (オリンパス光学工業株式会社) 2003.03.04, 特許請求の範囲, 段落番号【0043】-【0044】 , 【0054】-【0065】 , 【0093】-【0106】(ファミリーなし)	1-53

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.01.2005

国際調査報告の発送日

01.2.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

岩間 直純

5L

9287

電話番号 03-3581-1101 内線 3560

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	IZAWA H, et al., Prediction of Genetic Risk for Hypertension, 2003.03.24 [retrieved on 2005.01.05], Retrieved from the internet: <URL: http://hyper.ahajournals.org/cgi/content/full/41/5/1035 doi:10.1161/01.HYP.0000065618.56368.24>	1-53

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-11, 20-28, 29-37, 38-44, 45は、遺伝子多型と疾患の指標の負の関連性を用いる点、請求の範囲12-15, 46, 47, 50, 51は、図1-9のいずれかに記載する遺伝子多型セットを用いる点、請求の範囲16-19, 48, 49, 52, 53は、図56-58のいずれかに記載する遺伝子多型セットを用いる点、において、それぞれ「特別な技術的特徴」を含む技術的な関係があると認める。しかしながら、3つの請求項群の間には、「特別な技術的特徴」を含む技術的な関係があると認めることができない。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。